Aus dem Institut für Anaesthesiologie (Direktor: Prof. Dr. R. Frey)
der Universität Mainz

Die Neuroleptanalgesie

Grundlagen und Methoden

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

Abbas Madjidi

aus Sari/Iran

1962

Aus dem Institut für Anaesthesiologie (Direktor: Prof. Dr. R. Frey)
der Universität Mainz

Die Neuroleptanalgesie

Grundlagen und Methoden

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Abbas Madjidi

aus Sari/Iran

LEIDEN

1962

Dekan: Professor Dr. H. Bredt

Referent: Professor Dr. R. Frey

Inhaltsverzeichnis

I. **Einführung** 5

II. **Entwicklung der Neuroleptanalgesie** 9

III. **Pharmakologie und Toxikologie der verwendeten Medikamente** . 12

a) Chemie und Pharmakologie der morphinähnlichen Analgetica:
1. Pethidin (Meperidin, Dolantin) 14
2. Phenoperidin (R 1406) 14
3. D-Moramid (Palfium, Jetrium, R 875) 18
4. Vergleich mit anderen Derivaten des Norpethidins . . 19

b) Einteilung und Pharmakologie der Neuroleptica:
1. Reserpinähnliche Rauwolfia-Alkaloide 21
2. Chlorpromazinähnliche Phenothiazin-Abkömmlinge und analog gebaute Strukturen 22
3. Haloperidolähnliche Butyrophenone 23

IV. **Die bisherige klinische Anwendung der Neuroleptanalgesie** . . 26

a) Methoden:
1. DE CASTRO 26
2. NILSSON 28
3. KAPFERER 29
4. SABATHIE 31

b) Organfunktionen unter Neuroleptanalgesie
1. Herz- und Kreislaufwirkung 32
2. Leber 33
3. Nieren 33
4. Blut 33
5. Sekretion und Transpiration 33

c) Vorteile der Neuroleptanalgesie 34

d) Nachteile der Neuroleptanalgesie 34

e) Indikationen der Neuroleptanalgesie 35

V. **Eigene Erfahrungen an den Universitätskliniken Mainz** . . . 37

VI. **Abschließende Beurteilung** 40

VII. **Zusammenfassung** 43

VIII. **Literaturverzeichnis** 44

IX. **Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen** 47

X. **Lebenslauf** 55

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0105

I. Einführung

Die Versuche des Menschen, Schmerzunempfindlichkeit zu erzeugen, gibt es seit altersher.

Den Assyrern waren die schmerzlindernden und schlaferzeugenden Eigenschaften des Mohns und der Alraunwurzel bekannt. Aus dem Hinweis Homers auf Nepenthe kennen wir den Zaubertrank, der alles Leid vergessen läßt, und wissen, daß die Griechen seelischen und körperlichen Schmerz durch narkotische Tränke lindern konnten. Auch die Römer benutzten Abkochungen von Mandragora in Alkohol als Schmerzlinderungsmittel.

Schmerzlindernde Arzneitränke sind tatsächlich seit mehr als 2000 Jahren gut bekannt.

Wenn auch die Ärzte des Mittelalters auf Grund von Erfahrungen erkannten, daß gewisse Pflanzen betäubende Eigenschaften besitzen, so hatten sie doch keine Möglichkeit, die genaue Wirkung der angewendeten Extrakte festzustellen.

Während des 17./18. Jahrhunderts gewann Opium als Schmerzlinderungs- und Betäubungsmittel zunehmend an Bedeutung. Es wurde gelegentlich als Beruhigungsmittel (mittels Klistier) vor, häufiger nach einer Operation gegeben.

Erst nachdem es SERTÜNER im Jahre 1806 gelang, Morphin, das Hauptalkaloid des Opiums, zu isolieren, wurde es möglich, Betäubungsmittel in genauer Dosierung zu verabfolgen. Die routinemäßige Verwendung des Morphins statt des Opiums datiert seit 1820.

Der französische Physiologe MAGENDIE war ein Befürworter des Morphins, das er oral verabreichte.

Mit Morphin war es möglich, eine genaue Dosis eines chemisch einheitlichen Körpers zu verabreichen, jedoch blieben die Ergebnisse wegen der unterschiedlichen Resorption der oral gegebenen Mittel weiterhin uneinheitlich.

Erst 5 Jahre nach Entdeckung des Äthers, nämlich 1851, führten PRAVANZ und ALEXANDER-WOOD – unabhängig voneinander – die Injektionsspritze ein.

Durch die subcutane Morphininjektion wurde die vollständige Resorption gewährleistet; da aber inzwischen die Inhalationsnarkose begeistert aufgenommen worden war, lag nun kein Ansporn mehr vor, die Möglichkeit, mit Morphin eine Narkose herbeizuführen, voll auszunutzen.

Bis zum 20. Jahrhundert machte die Technik der Verabreichung von Narkosemitteln auffallend geringe Fortschritte. Der Krieg 1914/18 brachte eine um-

fangreiche Anwendung der endotrachealen Narkose. Diese Methode wurde anscheinend erstmalig 1869 von TRENDELENBURG benutzt.

Er erkannte die Wichtigkeit, den Larynx abzustopfen, um die Einatmung von Blut und Gewebsfetzen bei großen Operationen in der Mundhöhle zu verhindern. Vor Operationsbeginn wurde eine Tracheotomie durchgeführt und eine Kanüle mit aufblasbarer Manchette eingeführt. Durch diese Kanüle wurde das Narkoticum zugeführt.

1878 versuchte WILLIAM MacEVEN, Chirurg der Royal Infirmary in Glasgow, das Einführen des Trachealkatheters durch den Mund statt von der Tracheotomie aus.

Seit 1921 sind verschiedene Barbitursäurederivate mit wechselndem Erfolg im Gebrauch gewesen, doch konnten sie erst 1932 weltweite Popularität erringen, als H. WEESE das kurzwirkende Barbiturat Evipan® entdeckte.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden in der Anaesthesie große Fortschritte und Verbesserungen erzielt:

Die vierziger Jahre sind gekennzeichnet durch die wachsende Verbreitung der curarisierenden Mittel, die auf GRIFFITHs Veröffentlichung im Jahre 1942 erfolgte.

Wenn auch die intravenöse Barbiturat-Anaesthesie erheblich zum Aufstieg der modernen Anaesthesie beigetragen hat und auch eine Form der einfachen, schnellen und relativ sicheren Anaesthesie darstellt, so sind doch selbst die Thiobarbiturate noch nicht die idealen Anaesthetika, weder für die Einleitung der Narkose noch für die Dauernarkose.

Nach der Arbeit von B. B. BRODIE und Mitarbeiter und M. L. BROOKS über Verteilung und Metabolismus des Thiopental im Organismus wissen wir, daß Thiopental seine maximale Konzentration im Gehirn direkt nach seiner Injektion erreicht, d. h. nach ein oder zwei Kreislaufzeiten, und daß es keine Barriere für die direkte Passage des Thiopental im Gehirn gibt.

Auch kann jede Überdosierung bei alten Personen, bei Vergifteten oder bei Kachektikern zu Atemdepression, Hypoxie, Kreislaufkollaps und selbst Herzstillstand führen.

Die Barbiturate werden im Organismus langsam abgebaut und neigen daher zur Kumulation.

Die Konzentration an Barbiturat in der Leber, den Muskeln und dem Plasma nimmt während der ersten Stunde rasch ab, während sie im Fettgewebe ihr Maximum erst nach 3 Stunden erreicht. Zu diesem Zeitpunkt verweilen 70% dieses Anaesthetikums noch im Organismus, wobei sie hauptsächlich im Fettgewebe lokalisiert sind.

Der Abbau erfolgt dann mit einer Geschwindigkeit von 10 bis 15% pro Stunde.

Das schnelle Erwachen, das auf die Thiobarbituratnarkose folgt, ist daher nicht das Ergebnis einer Biotransformation, sondern einer Ablagerung im Fettgewebe.

Die i. v. Injektion von Thiobarbiturat ruft sofort eine Erhöhung der Konzentration im Gehirn hervor, aber sobald die Diffusion der Droge zwischen

Gehirn und Fettgewebe ins Gleichgewicht gekommen ist, fällt die Konzentration an Thiobarbiturat unter die Schwelle, die für die Anaesthesie notwendig ist und der Patient wacht auf, trotz des Vorhandenseins einer großen Menge des Präparates im Organismus.

Dies erklärt die langen depressorischen Wirkungen, die manchmal nach Anwendung der Thiobarbiturate festzustellen sind.

Die Entgiftung der Barbiturate wird in vielen Fällen von Hypometabolismus (Hypothyreodie, Kachexie, Schock) besonders verlangsamt, ebenso wie in Fällen von Acidose, Uraemie und Leberinsuffizienz.

Es ist bekannt, daß Thiobarbiturat bei alten und adipösen Patienten eine verlängerte postanaesthetische Somnolenz hervorruft, die eine genaue Überwachung der Operierten notwendig macht.

MEERLOO, ZWIKLER, BRAZIER u. a. haben gezeigt, daß die elektroenzephalographischen Veränderungen, die von den Barbituraten produziert werden, während mehrerer Tage fortbestehen können, selbst bei Patienten, die schon aufstehen und einen äußerlich normalen Aspekt haben.

Nach ROTH, CALLAWA können kleine Barbituratdosen im EEG dieselben Veränderungen hervorrufen wie diejenigen, die man nach einem Elektroschock sieht.

Die Barbiturate sind darüberhinaus für gewisse wichtige Organe toxisch. Die Funktion der Leber wird besonders oft durch mäßige Dosen verändert. Komplikationen von Seiten der Leber nehmen rapide zu, wenn eine Hypoxie vorhanden ist.

1959 lenkte J. M. JOUANY auf dem „Congres d'Agressologie" die Aufmerksamkeit auf die Stoffwechselstörung der Kohlehydrate, die von den Thiobarbituraten ausgelöst wird und durch anaerobe Glykolyse und Neoglucogenese eine erhebliche Vermehrung der Milchsäure und der Brenztraubensäure ebenso wie der Ketokörper hervorruft.

Auch flüchtige, gasförmige Anaesthetica, die bisher für die Allgemeinanaesthesie verwendet werden, greifen in den Energiestoffwechsel der Zellen ein.

WINTERSTEIN (1926) bezeichnete die Narkose als eine Teilerscheinung der allgemeinen Wirkungen auf die Erregbarkeit des Protoplasma. Er formulierte:

„Die Narkose ist ein durch chemische Agenzien hervorgerufener Zustand allgemeiner Verminderung des Reaktionsvermögens der lebenden Substanz, dessen Intensität innerhalb gewisser Grenzen sich im gleichen Sinn verändert wie die Konzentration der ihn bedingenden Agenzien.

Die Stoffe, deren Hauptwirkung in der Herbeiführung dieses Zustandes besteht, bezeichnen wir als Narkotica."

WINTERSTEIN bringt deutlich zum Ausdruck, daß Beziehungen zwischen der Wirkungsstärke der Narkotica und den Konzentrationen bestehen, in welchen sie die lebenden Zellen umspülen.

Die Bedeutung der Konzentrationen liegt darin, daß meistens bei niedrigen Werten eine Steigerung der Lebensfunktionen, bei höheren Konzentrationen

Lähmungserscheinungen auftreten. Das Charakteristische der Narkose ist der Lähmungszustand. Sein Wesen besteht in einer reversiblen Vergiftung als Ausdruck einer funktionellen Störung ohne Dauerveränderung.

Wenn aber eine Narkose zu tief, d. h. mit zu hoher Konzentration oder zu lange Zeit mit mittleren Konzentrationen ausgeführt wird, so daß auf die Zellstoffwechselhemmungen sekundär Stoffwechselfehlleistungen erfolgen, stellen sich irreversible Spätschädigungen ein (H. KILLIAN, H. WEESE).

Daher die deutlicher werdende Tendenz, die Dosen der Anaesthesie-Präparate zu vermindern und Neuroleptika, Ganglioplegika, Analgetika und Curare-Mittel hinzuzufügen.

Da es heute keine einzige Droge gibt, die alle pharmakologischen Wirkungen in sich vereint, müssen wir uns an eine Zusammenstellung von Medikamenten wenden, die sorgfältig abgestimmt auf verschiedener Ebene wirken und so den Anaesthesie-Cocktail ausmachen.

Der Gedanke der Kombinationsnarkose basiert auf der Vorstellung des Schweizer Pharmakologen BÜRGIE, daß nämlich Medikamente mit gleicher Endwirkung, aber verschiedenen Angriffspunkten sich in ihren Wirkungen nicht nur addieren, sondern sogar „potenzieren" können.

FREY hat die Bedeutung der Narkose klar herausgestellt: „Es gibt zwar eine ‚kleine' Chirurgie, aber keine ‚kleine' Anaesthesie."

Er empfiehlt zumindest dort, wo ausgebildete Anaesthesisten zur Verfügung stehen, die Anwendung kombinierter Narkoseverfahren.

In der Tat kann die Narkotica-Kombination (in Frankreich „Anaesthesie-Cocktail") durch eine Mischung von Drogen ganz nach der Art des Eingriffes und dem Stadium des Eingriffes, der relativen Bedeutung der Hypnose, der Analgesie, der Dekonnektion und der Curarisierung in subtiler Weise dosiert werden.

Mehrere Zusammenstellungen für Kombinationen von Anaesthetica, deren französischer Ursprung feststeht, sind schon empfohlen worden: Narcoanalgesie, Ataralgesie, „Cocktail lytique" usw.

DE CASTRO und MUNDELEER (Belgien) haben nach sorgfältigen Untersuchungen eine Zusammenstellung entwickelt, die für alle Eingriffe und bei allen Altersstufen angewendet werden kann: Die „Neuroleptanalgesie".

II. Entwicklung der Neuroleptanalgesie

In Verfolgung des Weges, der durch die Arbeiten von LABORIT und HUGUENARD vorgezeichnet wurde, die klar die Vorteile aufgezeigt haben, die man in der modernen Anaesthesie mit der Technik der potentialisierten Anaesthesie mit einem Minimum an Barbituraten erreichen kann, haben belgische und französische Anaesthesisten (speziell LABORIT, HUGUENARD, DE CASTRO, MUNDELEER) seit Jahren für ihre Anaesthesien Narkoseverfahren und -Mittel verwendet, die sich weitgehend von den im deutschen Sprachgebiet angewandten Narkatica und Narkosemethoden unterscheiden.

Diese Schulen suchen die vier wichtigsten Komponenten einer „Narkose", nämlich Bewußtlosigkeit, Analgesie, Muskelerschlaffung und neuro-vegetative Dämpfung, voneinander zu trennen und getrennt zu steuern. Ihre Forderungen spornten die Hersteller von Pharmazeutica zu intensiver Suche nach den entsprechenden Substanzen an.

Auf dem Wege, diese Forderungen zu erfüllen, gelangte man zuerst zur „Cocktail-Anaesthesie", dann zu Ataralgesie (HAYWARD-BUTT und DU CAILARD) und neuerdings zur Neuroleptanalgesie (DE CASTRO und MUNDELEER).

Der Begriff „Neuroleptanalgesie" wurde von DE CASTRO und MUNDELEER anläßlich des französischen Anaesthesie-Kongresses in Lyon 1959, in die anaesthesiologische Nomenklatur eingeführt. Er will zum Ausdruck bringen, daß die Eigenart dieser Narkosemethode zum Unterschied von der bisher gebräuchlichen i. v. Kombinations-Anaesthesie in der dominierenden Verwendung von Neuroleptica und Analgetica liegt.

Definitionen:

Unter Neuroleptanalgesie versteht man einen Zustand der Anaesthesie, der durch die intravenöse Anwendung neuroleptischer und analgetischer Pharmaka hervorgefunden wird. Bei dieser Mischung dominiert entweder die neuroleptische oder die analgetische Komponente.

Es handelt sich um eine klassische Allgemeinanaesthesie, bei der man die Hypnose wegläßt bzw. reduziert oder aber sie nur dann verwendet, wenn sie für eine schnelle Einleitung unbedingt notwendig ist.

Dieser Begriff der Neuroleptanalgesie umschreibt Anaesthesiemethoden, die durch zwei Gruppen von Medikamenten, einesteils eine Neurolepsie, anderenteils eine komplette Analgesie herbeiführen.

Unter Neurolepsie versteht man ein klinisches Syndrom, einen Grad von vegetativer Dämpfung, der zwischen sehr schwacher Ataraxie (erreicht durch die sogenannten Tranquillizers, meist vom Typ Mepromat und Hydroxyzin) und der starken Neurolepsie (Typ Chlorpromazin, Azepromazin) liegt.

Analgesie:

Hierunter verstehen wir ein klinisches Zustandsbild, das sich nach der Anwendung eines analgetischen Pharmakons einstellt und durch das Verschwinden des bewußten und des unbewußten oder reaktiven Schmerzes (was wir ja als Leiden bezeichnen) charakterisiert ist (LAZORTHES).

Analgetica:

Analgetica sind Mittel, welche durch zentrale Einwirkung Schmerzen abzuschwächen oder zu beseitigen vermögen.

Wir wissen, daß mechanische, chemische, thermische Einflüsse als Schmerz empfunden werden können. Auch Störungen der normalen Funktion von Zellen und Geweben, so z. B. Sauerstoffmangel oder Gewebsdestruktionen, lösen Schmerzen aus.

Der an den schmerzperzipierenden, nervösen Elementen entstandene Impuls wird vor allem durch sensible oder gemischte Nervenbahnen über die dorsalen Wurzeln zum Rückenmark und von da aufsteigend über den Thalamus zur Hirnrinde geleitet.

Schmerz ist nur eine Teilfunktion eines umfassenden Sicherungssystems, des „protektiven Systems".

Letzteres kann auf Grund seiner Beeinflußbarkeit durch Pharmaka vom Vegetativum und den Sinnesorganen abgegrenzt werden.

Als Analgetica bezeichnet man die Drogen des Morphintyps mit Thalamus-Aktivität, die alle die Schmerzschwelle erhöhen, die Atmung deprimieren, bei der Maus das Straub'sche Phänomen hervorrufen und für die Nalorphin ein echter Antagonist ist (DE CASTRO).

Neuroleptica:

Es handelt sich um eine Untergruppe von Arzneimitteln, die zu der großen Familie der Psycholeptica, der Inhibitoren des psychischen Tonus gehören.

Diese Gruppe unterscheidet sich von den Hypnotica dadurch, daß die hierzu gehörigen Arzneimittel keine direkte corticale Wirksamkeit haben. Ihre dominierende Wirksamkeit ist subcortical. Neben ihrer intensiven Wirkung auf das Verhalten des Individuums führen sie zu einem extrapyramidalen oder zu einem neurovegetativen Syndrom.

Diese Gruppe unterscheidet sich von den kleineren Tranquilizern, Ataractica (oder Anxiolytica), die bei geringer oder fehlender hypnotischer Wirkung die intellektuelle Integrität respektieren und keinerlei extrapyramidale oder neurovegetative Syndrome hervorrufen (DELAY).

Prinzipien:

Von diesen Definitionen lassen sich die Prinzipien der Neuroleptanalgesie ableiten.

Nach DE CASTRO und MUNDELEER kann der Ausdruck Neuroleptanalgesie auf jede intravenöse Anaesthesie-Technik angewendet werden, die hochwirksame Depressoren des nervösen Systems, wie Barbiturate und gasförmige Anaesthetica, beiseite läßt und Sedierung und neurovegetative Protektion durch Neuroleptica erreicht.

Der Schmerz wird durch Analgetica zum Verschwinden gebracht und die Muskelerschlaffung durch curarisierende Mittel, je nach Bedarf, erreicht. Die Methode entwickelte sich in erster Linie dank intensiver chemisch-pharmakologischer Forschung, wobei das Hauptverdienst wohl P. JANSSEN zufällt.

Diese Technik hat bei mehreren Forschern Interesse geweckt. DELIGNE, DU CAILAR, HUGUENARD, LABORIT, JOUNANY, KAPFERER, NILSSON, REGENT, ALDER, ANDERSEN, CHOPIN, CIOCATTO, SABATHIE und viele andere haben Arbeiten publiziert und diese Technik an über 8000 Patienten bei verschiedenen Formen chirurgischer Eingriffe, die von der perforierten Appendicitis bis zu einer großen und ausgedehnten Laparotomie oder kombinierten Thorax-Abdomen-Eingriffen reichten, erprobt.

Eine solche Anaesthesie wird von manchen Autoren als Anaesthesie ohne Schlaf (DE CASTRO und MUNDELEER) „Wach-Anaesthesie" = „Anesthésie vigile" (P. DELIGNE) bezeichnet. Sie unterscheidet sich von dem bisher gebräuchlichen Begriff der „klassischen Allgemeinanaesthesie" unter dem man einen therapeutischen Zustand versteht, der durch die Anwendung eines einzigen Allgemeinanaesthetikums oder einer Mischung von Pharmaka hervorgerufen wird, wobei die hypnotische Komponente gegenüber der Analgesie, der Muskelerschlaffung und der neurovegetativen Protektion überwiegt (DE CASTRO).

Eine Neuroleptanalgesie wird im allgemeinen leichter Art sein. Die allgemeine Depression und celluläre Intoxication ist minimal und wird je nach den Erfordernissen der Operationszeit oder nach dem Typ des Eingriffes bezüglich der neuroleptischen und analgetischen Komponente oberflächlich oder tief sein.

Der wichtigste Vorteil der Neuroleptanalgesie gegenüber einer Vollnarkose liegt in der sehr geringen Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems und dem Ausbleiben von cytotoxischen Nebenwirkungen. Tierversuche und klinische Erfahrungen lassen mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der Kreislauf-Regulationsmechanismus und die Leistungsfähigkeit des Myocards unbeeinflußt bleiben.

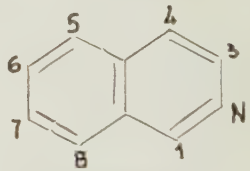
Die für die Neuroleptanalgesie verwendeten Medikamente wechseln dank der häufigen Herausgabe noch besserer Analgetica und Neuroleptica fortlaufend.

Früher arbeitete man vorwiegend mit Palfium, Hydergin, Panthesin, Novocain, kombiniert mit Phenothiazinen. Heute jedoch wendet man Derivate des Nor-Pethidins an, unter denen man sowohl sehr starke Analgetica als auch hoch wirksame Neuroleptica findet.

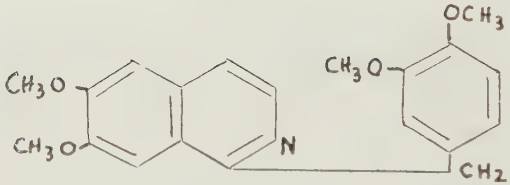
III. Pharmakologie und Toxikologie der verwendeten Medikamente

a) Chemie und Pharmakologie der morphinähnlichen Analgetica

Man unterscheidet zwischen den in der Natur bzw. im Opium vorkommenden Alkaloiden vom Morphin- bzw. Papaverintyp, den durch künstlichen Eingriff in deren Struktur erhaltenen „halbsynthetischen Mitteln" vom Typ „Dilaudid", „Dicodid" usw. und schließlich den vollsynthetischen Analgetica mit morphinähnlicher Wirkung (Dolantin, Polamidon usw.), deren Darstellung und Erforschung deutschen Chemikern und Pharmakologen zu verdanken ist (BOCKMÜHL, EISLEB, ERHART, SCHAUMANN, 1937–1942).



Isochinolin

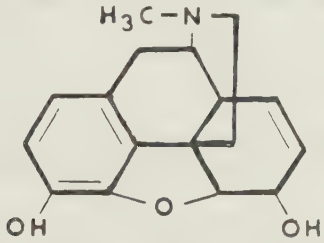


Papaverin

Aus den Strukturformeln sind die strukturellen Beziehungen zwischen Isochinolin, Papaverin und Morphin sowie den synthetischen Präparaten vom Typ des Dolantin, Dromoran und Polamidon zu erkennen. Es fällt auf, daß in den Formeln stets das quartäre C-Atom im Molekül vorhanden ist. Dieses ist vom Stickstoff regelmäßig durch zwei Brückenkohlenstoffe getrennt. Diese „analgiphore" Gruppe ist in allen Präparaten enthalten (HAUSCHILD).

Morphin hat unter den Opiumalkaloiden die stärkste analgetische und eine gewisse hypnotische Wirkung. Seine erregende Wirkung ist meist gering. Der Angriffspunkt der analgetischen Wirkung liegt in der Großhirnrinde. Es hat

eine gute hustenstillende Wirkung. Die Wirkungen von Morphin und morphinähnlichen Substanzen werden durch cholinergische Stoffe, z. B. Prostigmin oder noch besser Mesthinon, verlängert!



Morphin

Bereits in therapeutischen Dosen können Nebenwirkungen in Form von Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Erregungszuständen, Obstipation und Störungen der Blasenentleerung (Spasmen des Sphinkter Vesicae) auftreten. Die Verschlechterung der Atmung durch Lähmung des Atemzentrums ist auch bei therapeutischen Gaben vorhanden und bei verminderter Sauerstoffversorgung des Gewebes in Rechnung zu stellen. Pupillenverengung ist durch Erregung des Okulomotorius-Zentrums ausgelöst. Bei akuter Morphin-Vergiftung treten Narkose, Bradycardie, Miosis, eventuell Krämpfe, besonders bei Kindern, und schwere Störungen der Atmung auf.

N-Allyl-Normorphin (Nalorphin, Naline) ist ein spezifisches Antidot gegen Morphin und die morphinartig wirkenden Präparate.

Die durch eine Überdosis dieser Präparate hervorgerufene Atemdepression wird durch Nalorphin aufgehoben.

Frequenz und Tiefe der Atmung kehren zur Norm zurück.

Ebenso werden Blutdruck, Puls, Tiefen- und Oberflächensensibilität normalisiert.

Nalorphin hat jedoch eine kürzere Wirkungsdauer als Morphin.

Opium enthält außer dem Morphin die Nebenalkaloide Codein, Narcotin, Papaverin und andere.

Codein und Narcotin haben eine schwache schmerzstillende Wirkung und eine gute hustenstillende Wirkung.

Papaverin hat keine schmerzstillende, sondern eine lähmende Wirkung auf die glatte Muskulatur.

Halb- bzw. vollsynthetische Morphinverwandte

Zu dieser Gruppe gehören Dicodid, Dilaudid, Eucodal, Dromoran, Dehydrocodeinon und andere.

Diese Gruppe stimmt in ihren wesentlichen Wirkungen mit dem Morphin überein.

Leider ist in allen Fällen die Nebenwirkung auf die Atmung ebenso wie bei Morphin schon in therapeutischen Dosen bemerkbar.

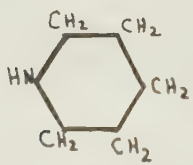
Morphinähnlich wirkende Analgetica anderer chemischer Konstitution:

1. Pethidin
2. Phenoperidin
3. D-Moramid

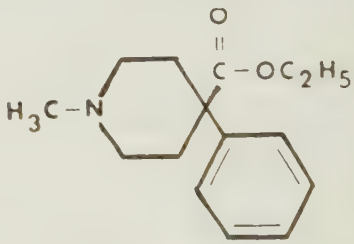
Zu dieser Gruppe gehören eigentlich auch:
Methadon (Polamidon), Nor-Methadon (Ticarda), Ketobemidon (Cliradon) u. a.

1. Pethidin (Dolantin, Meperidin, Demerol, Dolosal)

Chlorhydrat des 1-Methyl-4-Phenyl-Piperidin-4-Carbonsäuremethylesters
Dolantin ist eines der einfachsten Narcotica, die vom Piperidin abgeleitet sind.



Piperidin



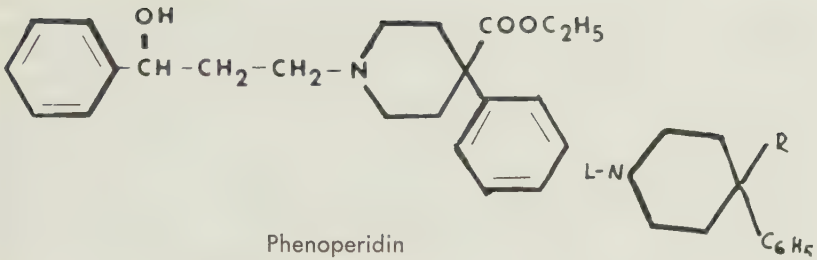
Pethidin

Als Analgeticum ist Dolantin ungefähr 5mal weniger aktiv als Morphin. Es hat ähnliche Nebenwirkungen und suchtauslösende Eigenschaften (Erbrechen, Atemdepression, Übelkeit, Zittern, Obstipation usw.). Dolantin hat an der glatten Muskulatur eine nur schwache papaverinähnliche und an den cholinergischen Nervenenden eine geringe atropinähnliche Wirkung.

2. Phenoperidin (R 1406)

Der Entwicklung des Phenoperidin ging eine jahrelange pharmakologische Forschung voraus, welche von JANSSEN in Beerse, Belgien, durchgeführt wurde.

Dieses Forschungsprogramm zielte darauf ab, Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und der analgetischen Wirkung eines gewissen Typs von Verbindungen, die als gemeinsamen Teil den 4-phenyl-piperidin-Kern tragen, zu untersuchen und wenn möglich aufzuklären.



Phenoperidin

Man ging von diesem Kern aus und veränderte dann nacheinander teilweise die rechte (R) und teilweise die linke (L) Seitenkette.

Ersatz der N-CH_3-Gruppe des Pethidins durch andere chemische Gruppen führte zu wichtigen pharmakologischen Veränderungen.

Das sekundäre Amin, Norpethidin, ist schwach analgetisch wirksam, ebenso die meisten seiner Derivate.

Piminodin, Anileridin und Pheniridin sind dem Pethidin sehr ähnlich und ungefähr zweimal so wirksam.

Phenoperidin ist jedoch als Analgetikum ungefähr 100mal wirksamer als Pethidin (JANSSEN). Es erreicht seinen Gipfeleffekt bereits nach wenigen Minuten. Phenoperidin hat eine kurze Wirkungsdauer und ist deswegen zur intravenösen Verwendung in der Neuroleptanalgesie besonders geeignet. Experimentelle Arbeiten von P. A. J. JANSSEN bei der Maus und der Ratte haben gezeigt, daß die analgetische Wirkung des Phenoperidin alle bisher bekannten Drogen in dieser Hinsicht übertrifft.

Dieses Präparat hat folgende wichtige pharmakologische Eigenschaften beim Menschen:

1. Wirkung auf das Nervensystem

a) Cortex: Phenoperidin erhöht schon in sehr kleinen Dosen (1–2 mg) die Schwelle der Schmerzempfindung. Es hat darüber hinaus einen sedativen, nicht euphorisierenden Effekt (DE CASTRO). Durch Dosissteigerung verwandelt sich die Sedierung in eine Somnolenz, die durch periphere Reizung leicht reversibel ist. Sehr hohe Dosen (20 mg) führen zu einer zentralen Relaxation (Mineralisierung) und zum Stupor, produzieren jedoch niemals eine psychische Excitation, niemals Angst oder Halluzinationen oder irgendein anderes neurodysleptisches Phänomen.

b) Subcortex, Diencephalon: Phenoperidin hat eine selektive Wirkung auf den Thalamus, den Hypothalamus und wahrscheinlich auch auf das retikuläre System. Hohe Dosen Phenoperidin deprimieren die Motorik und führen zu Ataxie. Sie führen ebenso zu einer leichten zentralen Hypothermie (1 bis 2°) und reduzieren den Stoffwechsel (10 bis 20%) (DE CASTRO, MUNDELEER).

c) **Medulla:** Phenoperidin führt selbst bei niedriger Dosierung in der ersten Phase seiner Wirkung zu einer schnellen und intensiven Depression des Atemzentrums. DE CASTRO schreibt, daß bei Phenoperidin, wie bei allen anderen morphinartigen Analgetica, die Atemdepression proportional zum analgetischen Effekt ist. Je nach der Dosis manifestiert sich diese Atemdepression zunächst als Bradypnoe, begleitet von einer kompensatorischen Vermehrung der Atemamplitude. Auf diese flüchtige initiale Phase folgt eine Bradypnoe ohne Kompensation der Amplitude und sehr bald kommt es zu einer starken Atemdepression. Die Atemdepression stellt sich schneller als die Analgesie ein. Daher zeigt der Patient vorübergehend eine kurze Phase der Hyperreflektivität, in der die geringste Hypoxie bronchospastische Zustände mit Muskelrigidität auslösen kann.

Eine schon zu Beginn der Injektion von Phenoperidin installierte künstliche Beatmung verhindert mit Sicherheit diese unerwünschten Nebenwirkungen.

Brechzentrum: Phenoperidin setzt die Reizschwelle des Brechzentrums herab. Diese Nebenwirkung kann durch ein Neurolepticum, wie Haloperidol, beseitigt werden.

Cholinergische Wirkung: Die cholinergische Wirkung des Phenoperidins manifestiert sich als Bradycardie, die manchmal intensiv sein kann und immer eine genügende Atropinisierung erfordert.

Dosen von 1 mg können zu Miosis führen.

Vasomotoren-Zentren: Beim liegenden Patienten führt Phenoperidin nur zu einer geringen Wirkung auf das sympathische Nervensystem. Nur toxische Dosen, die weit höher als die normalen Dosen sind, führen zu Hypotension und Kollaps. Bei normaler Dosierung hat Phenoperidin keine Wirkung auf den arteriellen Blutdruck (DE CASTRO).

2. Wirkung auf andere Organe

Phenoperidin führt zu einer Bradycardie, hat jedoch selbst bei hohen Dosen keine direkte depressive Wirkung auf das Herz. Es kann zu einer peripheren Cyanose (Akrocyanose) kommen, deren Natur noch nicht geklärt ist. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß die Cyanose mit der Atemdepression zusammenhängt, denn sie tritt auch bei genügender Ventilation über die Maske oder den Trachealtubus ein.

DE CASTRO meint, daß nur eine ungenügende Protektion gegen den Schmerz zu einer peripheren Vasokonstriktion führe.

Nach ALDER wirkt Phenoperidin parasympathicomimetisch und histaminogen (Bronchospasmus).

R 1406 wirkt weder antidiuretisch noch hemmt es die intestinale Peristaltik, wie es bei Morphin der Fall ist. Bei hoher Dosierung kann es unter Phenoperidin zu einer Hyperperistaltik und zu einer spastischen Hypertonie kommen (DE CASTRO).

Nebenwirkungen: Die schnelle Injektion von nicht verdünntem Phenoperidin kann zu Nausea, Schwindel, Schwitzen, Rötung des Gesichtes und zu spastischen Symptomen führen. Allein wäre Phenoperidin wegen dieser unerwünschten Nebenwirkungen kaum anwendbar. Die Brechwirkung wird in der Praxis durch das sehr stark wirksame Antiemeticum Haloperidol bei der kombinierten Methode aufgehoben.

Es bleibt als schwerwiegender Nachteil des Präparates die Atemdepression. Im Großteil der zuständigen Literatur stellt man fest, daß es gleichzeitig mit der totalen Analgesie auch zur vollständigen Apnoe kommt. Diese Apnoe ist pharmakologisch noch keineswegs geklärt, da die Patienten auf Befehl jederzeit jedes gewünschte Volumen zu ventilieren vermögen, jedoch andauernd zum Atmen aufgefordert werden müssen. Die Atemlähmung kann jederzeit mit Nalorphin behoben werden, man muß aber eine gleichzeitige Verminderung der Analgesie in Kauf nehmen.

Akute Toxizität: In Tierversuchen lagen die LD 50- und ED 50-Werte deutlich günstiger als für andere Analgetica vom Morphintyp.

Wirkungseintritt und Dauer bei intravenöser Verabreichung

Analgesie: Beginn nach 3 Minuten – Volle Wirkung nach 6 bis 10 Minuten – Dauer der intensiven Wirkung 20 bis 30 Minuten – Gesamtdauer 45 bis 75 Minuten.

Mittlere Dosierung: Zur Aufhebung des subjektiven Schmerzes 4 mg – Zur Aufhebung des reaktiven Schmerzes 8–10 mg – Zur Atemdepression 2–4 mg – Zur Apnoe ohne Stimulierung 4–5 mg – Zur Apnoe trotz Stimulierung 6–8 mg.

Sensibilität: Die Sensibilität gegenüber der analgetischen und atemdepressorischen Wirkung ist für Phenoperidin wie für alle anderen Analgetica individuell sehr verschieden. Alte Leute und Kinder sind sehr empfindlich. Junge Erwachsene sind resistenter.

Cerebrale Kreislaufveränderungen: Hypotoniker und Patienten mit Hypovolämie sind sehr empfindlich.

Barbiturate und Neuroleptica potenzieren Phenoperidin sehr stark. Diese Potenzierung manifestiert sich in Bezug auf die analgetischen Wirkungen des Präparates, auf die Atemdepression, auf die Verlangsamung des Stoffwechsels und auf die Verlängerung der allgemeinen Wirkung.

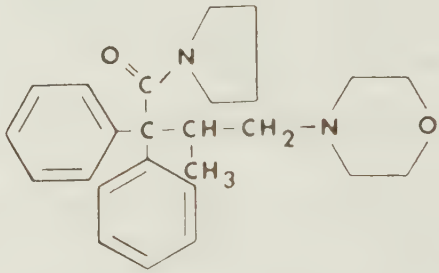
Antidot: N-Allylnormorphin (Nalorphin) neutralisiert in konstanter und sofortiger Weise die durch Phenoperidin hervorgerufene Atemdepression, vorausgesetzt, daß das morphinartige Präparat allein die Ursache der Atemdepression gewesen ist. Die Dosierung von Nalorphin kann zwischen 1 und 10 mg zur Antagonisierung von 10 mg R 1406 liegen. Bei höherer Dosierung verschwindet mit der Aufhebung der Atemdepression gleichzeitig auch die Analgesie.

Die Reversibilität der Atemdepression ist weit weniger deutlich, wenn Phenoperidin zusammen mit anderen Anaesthetica gegeben worden ist.

Atropin oder Priamide neutralisieren die Bradycardie und andere excessive cholinergische Effekte, die das Phenoperidin hervorrufen kann.

3. D-Moramid: (Dextromoramid, Palfium, Jetrium, R 875)

D-Moramid wurde 1956 von Paul JANSSEN (Belgien) synthetisiert und ausgiebig pharmakologisch untersucht. Seine Struktur ähnelt der des **Methadon** und ist deutlich von der des Morphin und anderer synthetischer Analgetica verschieden.



D-Moramid
d-2,2 Diphenyl-Methyl-4-Morpholinobutyryl-Pyrrolidin

Die für die Anaesthesie wesentlichen Eigenschaften des D-Moramid sind folgende:

Es ist ein äußerst stark wirkendes Analgeticum. Nach verschiedenen Methoden geprüft (EDDY, HAFFNER, SMITH, WINDER), erweist es sich bei der Maus, Ratte und Meerschweinchen intravenös, intraperitoneal, oral 5–15mal stärker analgetisch wirksam als Methadon, 8–36mal stärker als Morphin, 15–150mal stärker als Pethidin. Ähnliche Befunde ergaben sich bei Hunden und Katzen.

Seine akute und chronische Toxizität ist geringer als die anderer Analgetica. Es hat eine große therapeutische Breite.

D-Moramid hat keine hypnotische Wirkung, es bewirkt Analgesie bei erhaltenem Bewußtsein. Dextromoramid erzeugt eine gewisse Euphorie. Dextromoramid führt zur Gewöhnung, jedoch seltener und langsamer als Morphin. Das entsprechende Abstinenzsyndrom beim Absetzen ist ebenfalls weniger ausgeprägt.

D-Moramid zählt dementsprechend zu den suchterzeugenden Mitteln. Seine Bedeutung für Entziehungskuren wird untersucht.

D-Moramid führt zu einer gewissen Dämpfung von Reflexen besonders im Bereich des Larynx und der Trachea. Die Verträglichkeit des intratrachealen Tubus wird daher deutlich verbessert.

D-Moramid bewirkt eine leichte Blutdrucksenkung mit Bradycardie. Bei intravenöser Applikation kommt es leicht zur Verlangsamung der Atem-

frequenz, zu Beginn mit Vertiefung der einzelnen Atemzüge mit noch ausreichender Ventilation,, schließlich aber zu ausgesprochener Hypoventilation und Apnoe. Bei intramusculärer und s. c. Anwendung tritt die Atemdepression nicht so deutlich auf.

Wenn die Ventilation suffizient gehalten wird, entstehen keine Veränderungen des Elektroencephalogramms (CAILAR). Dextromoramid hat keinen Einfluß auf das Blutbild, die Diurese und die Peristaltik. Es hat in der verwendeten Dosis fast keine sedative oder hypnotische Wirkung im Gegensatz zu Phenoperidin. Auch macht sich bei seiner Anwendung keine Neigung zu Bronchospasmen bemerkbar (KAPFERER).

Kombination mit Barbituraten: Als hochwirksames Analgeticum erlaubt Dextromoramid dem Anaesthesisten, Präparate mit stärkerer hypnotischer Wirkung einzusparen. Es hält in angemessener Weise das Gleichgewicht zwischen Schlaf und Analgesie aufrecht.

Potenzierung des Stickoxyduls: Vorteilhaft ist die Kombination von D-Moramid mit Stickoxydul. Sie gestattet, dieses Gas zusammen mit einem erheblichen Sauerstoffanteil (50% Sauerstoff, 50% Stickoxydul) anzuwenden (SABATHIE).

Seine Nachteile sind: D-Moramid führt, analog dem Phenoperidin, zu einer starken Atemdepression, die bei ausreichend analgetischer Dosierung zur Apnoe führt.

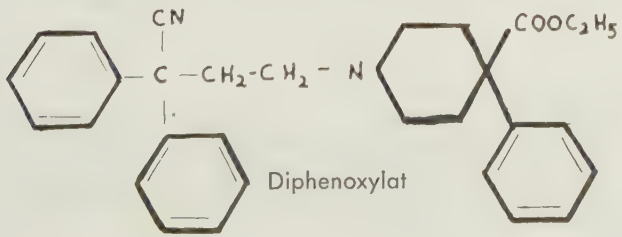
Antidot: Die Morphinantagonisten (N-Allyl-normorphin = Nalorphin, Lethidron; N-Allyl-3-hydroxynormophinon = Lorfan) sind sichere Antidote für die zu stark ausgeprägte atemdepressive Wirkung des D-Moramid.

D-Moramid führt zu einer ausgesprochenen Zunahme postoperativer Nausea und postoperativen Erbrechens infolge seiner starken emetischen Wirkung. Haloperidol beseitigt diese unerwünschten Nebenwirkungen. Durch Haloperidol wird somit die Anwendung des Analgeticums D-Moramid erst für die Anaesthesie brauchbar.

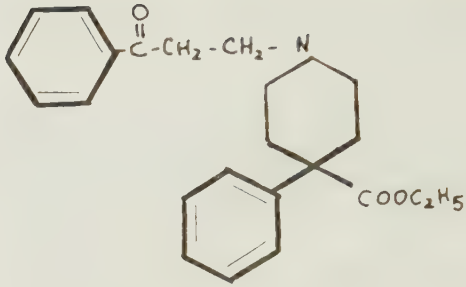
Dosis: Wie bei Phenoperidin 1–1,5 mg/10 kg Körpergewicht.

4. Vergleich mit anderen Derivaten des Norpethidins

R 951 und Diphenoxylat sind Derivate des Nor-Pethidin.
R 951 hat ähnliche Eigenschaften wie Phenoperidin, jedoch bei etwas höherer Dosierung.



Diphenoxylat



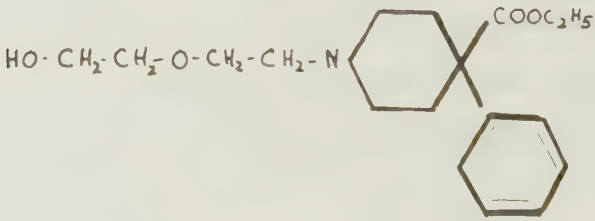
R 951

Diphenoxylat (R 1132) hat keine analgetische Wirksamkeit, besitzt jedoch sehr ausgeprägte obstipierende und antitussive Eigenschaften mit sehr langer Wirkung. Es wird mit Erfolg zur Behandlung der Diarrhoe verwendet.

Carbetidin oder U.C 2073

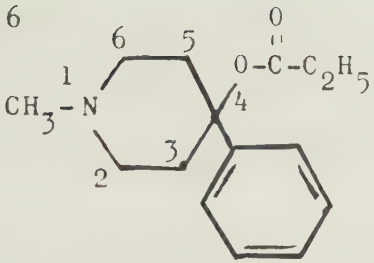
Nach klinischer Anwendung haben DE CASTRO und MUNDELEER erfahren, daß dieses Produkt eine sichere analgetische Wirkung hat und darum das Pethidin übertrifft. Seine Wirkung ist jedoch schneller und kürzer, die Atemdepression ist geringer als die des Pethidins.

Die emetische Wirkung dieses Produktes scheint sehr erheblich zu sein und wird nur teilweise durch Haloperidol unterdrückt:



Carbetidin

Ersatz der $COOC_2H_5$-Gruppe des Pethidins durch andere funktionelle Gruppen hat eine Steigerung der analgetischen Wirksamkeit zur Folge. Das wirksamste Narkoticum dieser Reihe ist der „umgekehrte Ester", der durch Propionylierung von 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-ol entsteht (nach JANSSEN ungefähr 5mal so wirksam wie Pethidin).



1-Methyl-4-Phenyl-piperidin-4-ol

Einteilung und Pharmakologie der Neuroleptica:

Chemisch betrachtet, gibt es 3 bekannte Klassen von Neuroleptica:

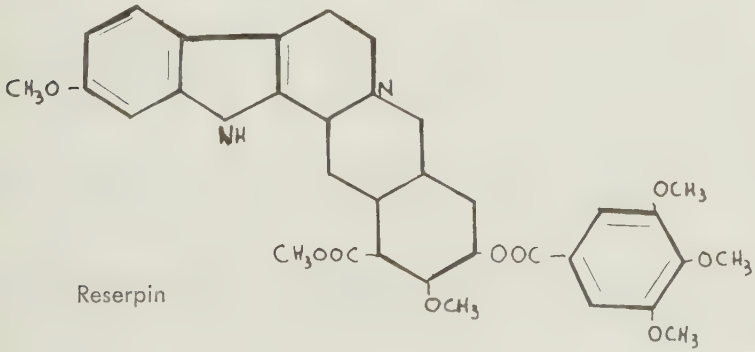
1. die Reserpin-ähnlichen Rauwolfia-Alkaloide,
2. die Chlorpromazin-ähnlichen Phenothiazin-Abkömmlinge und analog gebaute Strukturen,
3. die Haloperidol-ähnlichen Butyrophenone.

Zu 1. Die Reserpin-ähnlichen Rauwolfia-Alkaloide:

Die Entwicklung der Rauwolfia-Alkaloide ist allgemein bekannt. Seit Jahrhunderten schon waren in Indien verschiedene Rauwolfia-Arten in der Volksmedizin als Mittel gegen Schlangenbiß, Fieber, Dysenterie und auch gegen Angstzustände usw. verwendet worden.

1934 gelang es VON STALIE und SENNHAUER in Holland, Reserpin, das wichtigste Alkaloid aus Rauwolfia Serpentina, in reinem kristallinem Zustand zu isolieren. Zwischen 1954 und 1959 haben SCHLITTLER und Mitarbeiter die chemische Struktur des Reserpins völlig aufgeklärt. Seine Synthese gelang im Jahre 1956 WODWARD in Boston und gehört zu den Glanzleistungen der modernen organischen Chemie.

Chemisch ist das Reserpin, wie alle anderen analog wirksamen Rauwolfia-Alkaloide, ein Indolderivat.



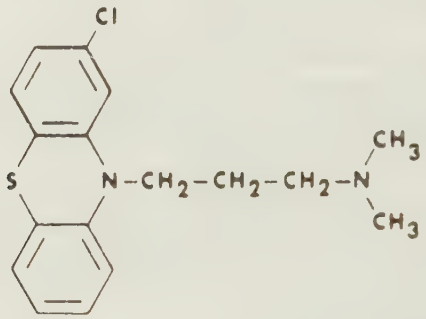
Reserpin

Somit sind diese Stoffe nahe Verwandte der anderen Indol-Alkaloide, wie Yohimbin, Physostigmin, Harmolin, Ergotamin u. a. Mutterkornalkaloiden. Reserpin zeigt gleichzeitig eine sedative Wirkung und Verminderung der Herzfrequenz. In einem Teil der Fälle hat Reserpin eine gute blutdrucksenkende Wirkung bei Hypertonie.

Daß noch weitere Wirkungen auf das Zentralnervensystem ausgeübt werden, geht aus den therapeutischen Erfolgen mit Reserpin bei gewissen Geisteskrankheiten hervor.

Die sedativen Wirkungen sind mit kleineren Dosen zu erreichen. Nebenwirkungen bei Reserpin sind: eventuell starke Bradycardie, Durchfälle, Erhöhung der Magensaftsekretion, Ulcusbildung, ferner Schwächegefühl und Muskelschmerzen. Bei längerer Zufuhr können Zustände von mehr oder weniger schwerer Depression auftreten. Nach größeren Dosen kann es zu Parkinson-ähnlichen Erscheinungen kommen.

Zu 2. Die Chlorpromazin-ähnlichen Phenothiazin-Abkömmlinge und analog gebaute Strukturen:



Chlorpromazin
N-(3-Dimethyl-amino-prophyl)-3-Chlorphenothiazin

Die pharmakologischen Eigenschaften der Phenothiazin-Derivate spannen sich von der Antihistamin-Wirkung über die Psychopharmakologie und die Narkosepotenzierung bis zum antiemetischen Effekt. Das Phenothiazin selbst, der Stammkörper der Chlorpromazinreihe, ist seit langem als Anthelminticum bekannt.

Die Entwicklung der psychotherapeutisch wichtigen Phenothiazine begann eigentlich erst 1946, als HALPERN und DUEROT in Paris über die starke Antihistaminwirkung einzelner am Stickstoff substituierter Phenothiazine berichteten.

Später sind dann bei diesen Substanzen auch lokalanaesthetische, analgetische und Narkotica potenzierende und körpertemperatursenkende Eigenschaften entdeckt worden.

Von besonderem Interesse ist aber die Beschreibung der Anwendungsmöglichkeit des Chlorpromazins in der Psychiatrie durch DELAY und DENIKER aus Paris im Jahre 1952. Seit 1952 sind in verschiedenen chemischen Laboratorien Hunderte von Phenothiazinen hergestellt und pharmakologisch untersucht worden. Etwa 25 Chlorpromazin-ähnliche Neuroleptica befinden sich jetzt im Handel. Die wichtigsten, wie Promazin, Perphenazin, Thiopropazat, Phenazin, Levomepromazin usw. sind Chlorpromazin-Analoge im engen Sinne (JANSSEN).

Nebenwirkungen:

Blutdrucksenkung, eventuell auch Tachycardie, Trockenheit des Mundes und Schwellung der Nasenschleimhaut. Es kann auch zu motorischen Störungen des extrapyramidalen Systems kommen. Agranulocytosen, hypoplastische Anämien kommen in seltenen Fällen vor. Bei einer hochdosierten Kur kann es zu einem Ikterus kommen. Allergischen Reaktionen, Müdigkeit und leichten Obstipationen begegnet man bereits bei normalen Dosen.

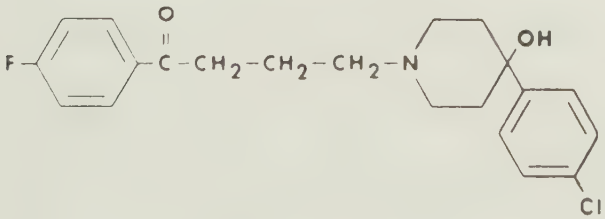
Zu 3. Die Haloperidol-ähnlichen Butyrophenone

a) Haloperidol
b) Methylperidol
c) Haloanison

Nach den Tierversuchen scheinen diese drei Butyrophenone sehr günstige Verhältnisse zwischen der toxischen und der wirksamen Dosis zu haben. Die Haloperidol-ähnlichen Butyrophenone werden seit 1956 in den Forschungslaboratorien JANSSEN untersucht und hergestellt.

Haloperidol (R 1625)

Beim Durchtesten des Zwischenproduktes R 1472, hergestellt im Rahmen einer ganz anderen Forschungsrichtung, hat JANSSEN festgestellt, daß diese Substanz beim Tier ausgeprägte Chlorpromazin-ähnliche Eigenschaften aufweist.



Haloperidol (R 1625)

(4-Fluoro-4-1-4-hydroxy-4 (4-chloro)-Phenyl-Piperidinobutyrophenon)

Diese völlig unerwartete Feststellung hat zur systematischen Synthese und Prüfung einer Reihe von 2500 einander ähnlichen Butyrophenonen und auch zur klinischen Entwicklung des Haloperidols und verschiedener sich im Endstadium der Entwicklung befindlicher Abkömmlinge, wie Triperidol, Methylperidol, Methylperidin, Haloanison und Dipiperon, geführt.

Haloperidol hat seine Hauptindikationen als Neurolepticum bei motorisch unruhigen psychiatrischen Patienten. In dieser Richtung ist es vielfach erprobt und verwendet.

Als beiläufige Wirkung zeigt sich außer der allgemeinen Sedierung aber schon bei sehr kleinen und für die psychiatrische Klinik meist noch nicht ausreichenden Dosen ein sehr starker antiemetischer Effekt, welcher im Tierversuch unter verschiedenen Bedingungen 50–200mal stärker ist als der des Chlorpromazin.

Haloperidol ist ein sehr potentes Neurolepticum mit geringer Toxicität. Es dämpft das zentrale Nervensystem ohne den Ablauf autonomer Reflexe wesentlich zu behindern. Es potenziert alle Anaesthetica. Es wirkt tonusvermindernd auf die glatte Muskulatur, daher blutdrucksenkend, und führt zu extrapyramidalen Symptomen. Es bewirkt einen Zustand völliger Gleichgültigkeit gegenüber der Umwelt.

Haloperidol selbst wirkt nicht deprimierend auf das Atemzentrum, potenziert jedoch die atemdepressorische Wirkung von Opiaten und Barbituraten.

In der Praxis verwendet man dieses Präparat, weil seine antiemetische Wirkung von außerordentlicher Stärke ist. Dosen, die zu schwach sind, um die oben beschriebenen Phänomene auszulösen, genügen noch, um in auffallender Weise das postoperative Erbrechen zu vermeiden.

Die unter der Haloperidol-Therapie gelegentlich beobachteten Begleiteffekte sind im wesentlichen extrapyramidaler Natur. Sie können als Folge einer zu hohen Dosierung auftreten, jedoch auch dosisunabhängig bei besonders empfindlichen Patienten vorkommen. Die extrapyramidalen Excitationen sind weitgehend reversibel und werden durch Dominal-forte gut beherrscht.

Atmung, Kreislauf, Verdauung und Diurese werden nicht signifikant beeinflußt.

Nebenwirkungen in Form von Leberschäden oder Tachycardie sind unbekannt. Veränderungen des Blutbildes und allergische Reaktionen treten nicht auf.

Der Wirkungseintritt erfolgt bei intravenöser Verabreichung nach 30 Minuten und bei intramuskulärer Injektion nach 45 Minuten. Bei intravenöser Injektion beträgt die Wirkungsdauer 24 Stunden, nach intramuskulärer Injektion 2–3 Tage.

In der Anaesthesie ist die Dosierung des Haloperidols praktisch auf eine Dosis von 5 mg beschränkt, weil bei höheren Dosen extrapyramidale Störungen auftreten können.

Bei dieser Dosierung ist das Präparat praktisch frei von neurovegetativen Wirkungen, potenziert jedoch deutlich alle Anaesthetica.

Haloanison (R 2028) hat neben seiner mineralisierenden Wirkung einen sehr deutlichen hypnogenen Effekt. Seine antiemetische Wirksamkeit ist sehr befriedigend, seine Schutzwirkung gegen den Schock ist außerordentlich groß,

die potenzierende Wirksamkeit gegenüber anderen Anaesthetica ist ebenfalls groß. Es besitzt eine sehr bedeutsame neurovegetative Wirksamkeit, die sich als intensive Sympathicolyse, Adrenolyse und als relative Vagotonie manifestiert. Die neurovegetative Wirkung kann von erheblichen Veränderungen des cardiovaskulären Gleichgewichtes begleitet werden, ebenso von Veränderungen des Blutvolumens, des Ionen- und Wärmegleichgewichtes und des Muskeltonus (DE CASTRO, MUNDELEER). Es kann so zu einem Zustandsbild intensiver Vasoplegie mit Hypotension, Hypovolämie, Hypokaliämie und Muskelhypotonie kommen.

Haloanison wird i. v. in Dosen von 20 bis 50 mg verwendet. Extrapyramidale Symptome im Sinne von Dystonien oder Hypertonien kommen bei den oben angegebenen Dosen praktisch nicht vor.

Es ist eher die allgemeine Hypotonie, die das Gesamtbild beherrscht. Dagegen können periphere Symptome für die Anaesthesie sehr wünschenswert sein (Vermehrung der Herzleistung bei Verringerung des peripheren Widerstandes), vorausgesetzt, daß die relative Vagotonie durch ein Atropin-Präparat, die Hypovolämie durch Zufuhr macromoleculärer Lösungen und die Hypokaliämie kompensiert werden. In der Praxis ist diese exakte Kompensierung und die Reversibilität all dieser Wirkungen im gewünschten Augenblick oft nicht leicht erreichbar.

Methylperidol (R 1658) hat die gleichen mineralisierenden, antiemetischen und potenzierenden Eigenschaften wie Haloperidol. Es fehlt ihm jedoch die extrapyramidale und neurovegetative Wirksamkeit. In der Klinik werden diese Beobachtungen nicht ganz bestätigt. Im ganzen gesehen nimmt das Präparat jedoch eine Mittelstellung zwischen den beiden anderen Butyrophenonen ein.

DE CASTRO und MUNDELEER haben es in Dosen zu 10 mg bis 25 mg i. v. verwendet und konnten so seine schnelle mineralisierende und antiemetische Wirksamkeit sowie das Fehlen dystonischer und muskelhypertonischer Symptome beobachten.

Eine geringe neurovegetative Wirksamkeit (Vagotonie, Sympathicolyse) mit Hypovolämie, Hypokaliämie und muskulärer Hypotonie ist jedoch vor allen Dingen bei älteren Patienten deutlich. Intensität und Dauer der Wirkungen sind immerhin weniger ausgeprägt als bei Haloanison (DE CASTRO).

Wenn man das Profil der Gesamtaktivität dieser 3 Präparate betrachtet, so kann man sagen, daß Methylperidol etwas weniger wirksam ist und daß Haloanison das am schwächsten wirksame Präparat ist. Nach DE CASTRO kann man die Wirksamkeitsverhältnisse mit 5:4:1 ansetzen.

Bezüglich der Wirkungsdauer bei mittlerer Dosierung hat Haloperidol eine langsam eintretende Wirkung, die lange anhält und dann langsam abfällt und über Zeiträume von 24 Stunden und mehr reicht. Methylperidol hat eine fast sofort einsetzende Wirkung, erreicht seine maximale Wirksamkeit ungefähr nach 15 Minuten und kann 1 bis 2 Stunden lang anhalten. Haloanison hat eine sofortige Spitzenwirksamkeit. Die Wirkungsdauer einer Einzeldosis ist relativ kurz.

Für die Neuroleptanalgesie ist Haloperidol als Neurolepticum besonders geeignet.

VI. Die bisherige klinische Anwendung der Neuroleptanalgesie

a) Methoden

Aus der Fülle der zur Verfügung stehenden neuroleptischen Psychopharmaka und der von JANSSEN entwickelten hochwirksamen Analgetica vom Pethidintyp wurde – nach bisherigen klinischen Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie – von allen Autoren das Haloperidol (R 1625) als **Neurolepticum,** und von DE CASTRO und MUNDELEER, CIOCATTO, ALDER, NILSSON, BERGMANN und BROWN das Phenoperidin (R 1406) als Analgeticum vorgezogen.

SABATHIE sowie KAPFERER verwenden an Stelle des Phenoperidins vornehmlich das Dextromoramid (Palfium, Jetrium).

Die Technik der Neuroleptanalgesie wird bei den einzelnen Autoren unterschiedlich gehandhabt.

1. Methode von DE CASTRO

Dem Patienten wird 1–1½ Stunden vor der Anaesthesie eine Prämedikation verabreicht, die aus 2,5–5 mg Haloperidol und 2,5 mg Priamide (oder 10 mg Morphin, ¼ mg Atropin) besteht. Wenn man die Prämedikation Morphin-Atropin wählt, sollten zu Beginn der Einleitung 2,5–5 mg Haloperidol intravenös injiziert werden. Diese Patienten und solche, die nichts anderes als die Prämedikation erhalten haben, werden auf den Operationstisch gelegt und man gibt ihnen eine Perfusion folgender Zusammensetzung:

> Sorbitol 5%ig, Phenoperidin 10 mg, Hydergin 0,3 mg (evtl. 1% Procain), das Ganze in ½ Liter Flüssigkeit.

Bei Eingriffen an alten und kachektischen Patienten fügt man pro ½ Liter Perfusionsflüssigkeit Vitamin C, Kaliumchlorid und Magnesiumchlorid hinzu.

Diese Lösung muß am Anfang sehr schnell laufen, bis der Patient ungefähr 100 ml erhalten hat. Anschließend wird die Tropfgeschwindigkeit verlangsamt. In diesem Augenblick läßt man den Patienten ein Gasgemisch, das sich aus gleichen Teilen Sauerstoff und Stickoxydul zusammensetzt, einatmen.

Sobald die Sedierung tiefer wird und die Atmung sich verlangsamt, injiziert man 50 mg Succinylcholin intravenös und intubiert den Patienten, der, obwohl er in diesem Augenblick nur in einem Dämmerzustand ist, den endotrachealen Tubus sehr gut toleriert. Im allgemeinen hat der Patient in diesem Augenblick zwischen 150 und 200 ml der Perfusionsflüssigkeit erhalten. Die Perfusion wird nun verlangsamt und die künstliche Beatmung begonnen.

Die Anaesthesie wird unterhalten durch eine konstante Gasmischung von 2 Liter Sauerstoff und 2 Liter Stickoxydul pro Minute. Die Durchlaufgeschwindigkeit der Infusion beträgt zwischen 20 und 30 Tropfen pro Minute. Diese Geschwindigkeit muß jedoch nach dem Zustand des Kranken variiert werden. Sie ist sehr individuell zu dosieren. Zur Muskelerschlaffung wird nach Bedarf Succinylcholin in fraktionierten Einzeldosen oder in der Infusion verwendet. Rechtzeitig vor Ende der Operation wird die Infusion abgestellt (ungefähr ½ bis ¾ Stunde vor Ende der Anaesthesie, wenn man Nalorphin vermeiden will). Die künstliche Beatmung wird bis zum Eintritt der Spontanatmung fortgesetzt. Sollte sich bis zum Ende der Operation die Spontanatmung nicht wieder eingestellt haben, so wird Nalorphin intravenös in fraktionierten Einzeldosen von 1 mg gegeben. Nach wenigen Sekunden kehrt die Spontanatmung zurück. Allerdings muß dabei mit in Kauf genommen werden, daß neben der Atemdepression auch die analgetische Wirkung aufgehoben wird. Schwierigkeiten, die besonders im Anfangsstadium der Erprobung auftraten, beschreibt DE CASTRO wie folgt:

Bei der Einleitung der Narkose kommt es, wohl unter der Wirkung des Phenoperidins und des Haloperidols, zu Bronchospasmus und Muskelrigidität, die er aber immer mit einer O_2-Beatmung beherrschen konnte. Bei zu flacher Analgesie treten Transpiration, Acrocyanose, Blutdrucksteigerung und Tachycardie auf. In diesem Fall werden 1–2 mg Phenoperidin nachgespritzt. Die genannten Symptome verschwinden dann prompt. Ist dagegen das Analgeticum überdosiert, treten cardiovaskuläre Depressionen in Form von Hypotension und erheblicher Bradycardie auf. Sie lassen sich durch Gabe von Atropin und Macrodex gut beherrschen.

Schließlich hat DE CASTRO mit einer Zusammenstellung gearbeitet, die eine besondere Konzeption darstellt: Phenoperidin und Haloperidol plus hohe Dosen Aneurin (Thiamin, Vitamin B_1). Dieses Verfahren wird in folgender Weise durchgeführt:

Prämedikation: 10 mg Morphin, ¼ mg Atropin intramuskulär eine halbe Stunde vor Beginn der Anaesthesie (mittlere Dosen bei Erwachsenen).

Einleitung: Langsame Perfusion von 5%igem Sorbitol (evtl. zusätzlich 1% Procain), 0,25 bis 5 mg Haloperidol und danach 5–6 mg Phenoperidin in fraktionierten Dosen intravenös. Bei künstlicher Beatmung (Maske) Lachgas und Sauerstoff zu gleichen Teilen, Aneurin 0,5–1 g und zusätzlich evtl. Priamide 1 mg in langsamer Injektion unter Kontrolle von Puls und Blutdruck.

Intubation: Nach 50 mg Succinylcholin intravenös.

Unterhaltung der Narkose: Langsame Perfusion mit Sorbitol, evtl. mit Sorbitol-Procain. Inhalation von Lachgas und Sauerstoff zu gleichen Teilen. Bei Hypotension durch relative Hypovolämie als Resultat der peripheren und abdominellen Vasodilatation werden 500 ml Macrodex 6%ig infundiert. Künstliche Beatmung (leichte Hyperventilation). Wenn Zeichen für eine zu oberflächliche Analgesie auftreten (Schwitzen, Bewegung, Tachycardie, Hypertension):

a) bei mehrere Stunden dauernden Eingriffen:
zusätzlich 1–2 mg Phenoperidin;

b) bei kurzen Eingriffen oder während der letzten Stunde der Anaesthesie:

Entweder Lachgas in hoher Konzentration oder Hyperventilation oder Aneurin 500 mg.

Nach DE CASTRO potenziert Aneurin die Analgesie mit Phenoperidin und erlaubt eine Herabsetzung der Phenoperidin-Dosen. Aneurin kombiniert mit Phenoperidin führt darüber hinaus zu einer Form der Neurolepsie, die sich als völlige Schmerzfreiheit, Amnesie, Gleichgültigkeit und psychische Sedierung ausdrückt. Darüber hinaus gibt es eine milde Vasoplegie, begleitet von einer leichten Hypotension mit Bradycardie und peripherer Vasodilatation. Die Patienten vertragen die künstliche Beatmung unter Aneurin sehr gut.

Einige Patienten zeigten nach Aneurin eine Mydriasis, während sie im EEG einen Wachrhythmus zeigen. Es fragt sich, ob dies ein ganglioplegischer Effekt des Aneurin ist. Die Synergie des Aneurin mit den Curarepräparaten ist sehr deutlich. Sie erlaubt eine erhebliche Verminderung des Succinylcholin.

Diese Beobachtungsreihe mit Phenoperidin, Haloperidol und Aneurin ist noch zu klein, um definitive Schlüsse zu ziehen.

2. Methode NILSSON:

An der Universitätsklinik in Lund (Schweden) hat NILSSON seit ca. einem Jahr die Neuroleptanalgesie-Technik bei 250 Patienten angewendet. Er beschreibt seine Methode wie folgt:

Die ersten 100 Patienten erhielten als Prämedikation eine Stunde vor der Operation 2,5 mg Haloperidol und 25 mg Teralen und 0,3 mg Hydergin i. m.

Teralen ist ein Neurolepticum mit einem schwächeren zentralen Effekt als Haloperidol. Außerdem wirkt es bei dieser Dosierung dem Effekt des Haloperidols auf das extrapyramidale System entgegen.

Um die Prämedikation zu vereinfachen, wurde bei den folgenden 50 Patienten Teralen aus der Mischung weggelassen und stattdessen 5 mg Haloperidol und 0,3 mg Hydergin gegeben. Ein Effekt auf das extrapyramidale System in Form von erhöhtem Muskeltonus oder Rigidität war aber in dieser Gruppe nicht festzustellen.

Die letzten 100 Patienten haben als Prämedikation 10 mg Haloperidol zusammen mit 0,3 mg Hydergin bekommen. Auch danach waren die Patienten gut sediert und bei der folgenden Intubation und Operation konnte in keinem Fall erhöhter Muskeltonus beobachtet werden.

Im postoperativen Verlauf traten aber in 2 Fällen Komplikationen von Seiten des zentralen Nervensystems auf, die wahrscheinlich einer zu großen Dosis Haloperidol zugeschrieben werden müssen.

Hydergin bewirkt eine periphere Vasodilatation und schützt gleichzeitig gegen die Kontraktionsreflexe der Blutgefäße.

Das Verfahren wird dann durch eine langsame intravenöse Injektion von 2 mg Phenoperidin und danach durch die Gabe eines intravenösen Glukose-Dauertropfes eingeleitet. Dieser Dauertropf enthält in ½ Liter 5%ige Glukoselösung; 20 mg Phenoperidin, 2 mg Haloperidol sowie 0,3 mg Hydergin. Der Dauertropf sollte so schnell wie möglich gegeben werden. Der Patient bemerkt ein leichtes Gefühl der Wärme und möglicherweise auch ein Gefühl der Benommenheit.

Wenn Fragen gestellt werden, erfolgen die Antworten langsam, was auf die Tatsache zurückgeführt werden muß, daß die Atmung so schnell deprimiert wird, daß der Patient Schwierigkeiten bei der Aussprache und bei der Bildung der Worte hat. Ist die Atemdepression ausgeprägt, so wird der Patient vor der Intubation entweder mit Luft oder mit Sauerstoff beatmet.

Succinylcholin wird den noch voll wachen Patienten gegeben, die Atmung wird unterstützt und – wenn die Relaxation einsetzt – wie üblich intubiert. Wenn die Succinylcholinwirkung abgeklungen ist, hat man einen intubierten Patienten, der völlig wach und gefühllos gegenüber Schmerzreizen ist und der künstlich beatmet wird.

Zur weiteren Relaxation wird d-Tubo-Curarin gegeben. Der Dauertropf wird langsam gestellt, so daß man die Analgesie gleichmäßig halten kann.

Gegen Ende der Operation ist ein synchrones Vorgehen mit dem Chirurgen erforderlich. 10 Minuten vor den Hautnähten wird der Dauertropf abgestellt, so daß die Spontanatmung bei Ende der Operation eintritt. Wird dieses Ziel nicht erreicht, wird eine noch bestehende atemdepressorische Wirkung des Phenoperidins durch kleine Dosen von Nalorphin (2,5–5 mg) inhibiert.

Nach der Extubation ist der Patient sofort wach und munter. Das Erinnerungsvermögen des Patienten erstreckt sich meist nur bis zum Beginn der künstlichen Beatmung mit der Maske. Anschließend ist die Amnesie in der Regel ziemlich vollständig, selbst wenn man mit dem Patienten während der Operation Kontakt hatte.

Obwohl der wache Patient am Ende der Operation noch intubiert ist, sieht man selten, daß dies als sehr unangenehm empfunden wird. Absaugen und Extubation scheinen die Patienten nicht wesentlich zu beeinflussen.

Die Schmerzempfindungen der ersten postoperativen Stunden sind gering und im allgemeinen braucht während der ersten 5–6 Stunden kein Analgeticum gegeben zu werden.

Durch Befragen wiederholt operierter Patienten, die sich an frühere Narkosen erinnern, kann man selten mehr herausfinden, als daß diese Narkose anders war und das „Einschlafen" nicht so schnell vor sich ging wie bei Einleitung mit Barbituraten.

3. Methode KAPFERER:

KAPFERER gehört zu den „Gemäßigten" der neuen Richtung. Der „Neuroleptanalgesie" liegen nach seiner Auffassung folgende Gedanken zu Grunde:

Eine Narkose ist gut gesteuert, wenn jede Komponente des Komplexes „Anaesthesie" pharmakologisch getrennt gehandhabt werden kann. Somit sollten

Schlaf, Schmerzausschaltung, Muskelerschlaffung und Reflexdämpfung getrennt bewirkt und auch aufgehoben werden können.

Nur für die Muskelerschlaffung war dieses Problem bisher einigermaßen befriedigend gelöst.

Die Reflexdämpfung kann durch Neuroleptica und Neuroplegica forciert werden. Kleine Dosen geeigneter Neuroleptica lassen eine ausgesprochene antiemetische Wirkung erkennen.

Alle Probleme, die im Laufe einer Narkose auftreten, müssen mit Bedacht auf die Grundvorstellung gelöst werden: Dabei ist zu versuchen, nur Stoffe mit einer Wirkung zu geben, beziehungsweise Dosierung zu wählen, die nur eine Wirkungskomponente klinisch in Erscheinung treten lassen.

KAPFERER hat über 3100 Narkosen nach den Prinzipien der „Neuroleptanalgesie" in einer Privatklinik durchgeführt. Anfänglich führte er die Anaesthesie ohne Haloperidol, allein mit D-Moramid (Palfium, Jetrium) durch, kam aber bald wegen der Häufigkeit des postoperativen Erbrechens (infolge der emetischen Wirkung des D-Moramid von diesem Verfahren ab.

Heute benutzt er folgende Technik:

Als Prämedikation gibt er Haloperidol oder Methylperidol (R 1658). Die Dosierung ist für beide Stoffe gleich: sie liegt zwischen 0,5 und 5 mg, im Mittel erwies sich die Dosis von 2,5 mg i. v. zu Beginn der Narkose als ausreichend. Einleitung: Nach Anlage einer Infusion gibt KAPFERER 3–4 mg D-Moramid fraktioniert, wobei zwischen den Einzeldosen von meist 1 mg etwa 1–2 Min. verstreichen. Maximal gibt er 1 mg auf 10 kg Gewicht.

Erst nach dieser Einleitungsdosis wird Pentothal (100–300 mg), meist 200 mg, sowie Curure in ausreichender Dosis gegeben. Diese Kombination von D-Moramid und Pentothal bewirkt meist eine Apnoe, die mit und ohne Relaxans leicht durch künstliche Beatmung überbrückt werden kann und für den Verlauf der Operation ohne Belang ist. Nach der initialen Barbituradosis wird der Schlaf durch Lachgas 50–60% selten bis 80% unterhalten.

Für die Anwendung der Relaxantien gelten die gleichen Richtlinien wie bisher.

Bei diesem Vorgehen ergeben sich folgende praktische Gesichtspunkte: Das für die Barbiturate typische Mißverhältnis zwischen hypnotischer und analgetischer Wirkung wird unwesentlich, da die Analgesie dur D-Moramid besorgt wird. Das Gleichgewicht zwischen Schlaf und Schmerz ausschaltung ist hergestellt.

Die Narkose bei leichtem Schlaf und starker Analgesie hält KAPFERER für viel günstiger als einen tiefen Schlaf mit mäßiger Analgesie.

Er konnte unter D-Moramid eine Lachgas-Sauerstoff-Narkose beliebig lange durchführen. Ganz selten mußte er von der Möglichkeit Gebrauch machen, eine kleine Barbituratdosis nachzuspritzen. Dabei ist erkennbar, daß sich die atemdämpfenden Wirkungen von D-Moramid und Barbituren gegenseitig potenzieren.

Das Erwachen nach der Operation ist angenehm, die Patienten sind ruhig und für längere Zeit schmerzfrei. Postoperatives Erbrechen wurde praktisch

nicht mehr beobachtet. Bei nicht sofort einsetzender Spontanatmung wird das Antidot Nalorphin gegeben.

Sein Verfahren hat sich auch für Kurzeingriffe von 15–20 Minuten Dauer bewährt, wobei allerdings routinemäßig Nalorphin gegeben wird.

4. Methode SABATHIE:

SABATHIE führte innerhalb von 3 Jahren 358 Neuroleptanalgesien durch. Das Alter seiner Patienten lag zwischen 18 Monaten und 89 Jahren.

Seine Technik erfordert nicht unbedingt die künstliche Beatmung. Nur 590 Fälle wurden mit mechanischer Beatmung operiert (Neurochirurgie, Thoraxchirurgie oder größere Eingriffe der Bauchchirurgie oder Orthopädie).

Er beschreibt seine Methode folgendermaßen:

Dem Patienten wird die übliche Prämedikation mit Dolantin, Atosil und Atropin 45 Minuten vor dem Eingriff gegeben. Das Verfahren wird dann durch die Gabe von Hydroxydion oder Barbiturat in den Infusionsschlauch eingeleitet. Für die Intubation wird Succinylcholin gegeben. Auf die Injektion folgt eine kurze Sauerstoffbeatmung. Nach Wiederaufnahme der Spontanatmung wird die Analgesie durch fraktionierte Injektionen von verdünntem D-Moramid (Palfium, Jetrium) erreicht.

Die Gase werden in Form einer Mischung von N_2O und 50% Sauerstoff mit Absorber bei halbgeschlossenem Kreislauf angewendet. Dem Patienten wird jetzt eine Neuroplegicum (Hydergin, Haloperidol) je nach Lage des Falles injiziert.

Er hat festgestellt, daß die mittlere D-Moramid-Dosis zwischen 2 und 3 mg liegt, wenn gleichzeitig N_2O und O_2 verabreicht werden. Diese Dosis wird in Fraktionen von ½ mg injiziert, wobei man auf eine Verlangsamung des Atemrhythmus achtet, ebenso wie auf das Verhalten des Patienten gegenüber verschiedenen Reizen.

In diesem Stadium gibt man zur Schmerzausschaltung gern recht hohe Dosen des Analgeticums, wobei man dann zeitweilig die Atmung unterstützt.

Unter kontrollierter Beatmung können die Injektionen großzügiger verabreicht werden.

Die Kreislaufstabilität ist bei korrekter Technik gewährleistet. Der Zustand des peripheren Kreislaufes ist gut, besonders günstig unter Neuroplegie mit Hydergin. Während der Anaesthesie wird die Analgesie durch Nachinjektionen von D-Moramid unterhalten (5 bis 12 mg je nach dem Alter und der Resistenz des Patienten).

Das Bewußtsein wird durch Lachgas-Sauerstoff und wenn notwendig durch kleine Pentothaldosen ausgeschaltet.

Nach den für jeden Eingriff besonderen Notwendigkeiten werden die neurovegetative Protektion und die Muskelerschlaffung für sich gesteuert.

SABATHIE injiziert seit 2 Jahren systematisch das Neurolepticum gleichzeitig mit D-Moramid, jedoch aus verschiedenen Spritzen, wodurch eine individuelle Dosierung der beiden Narkose-Elemente möglich ist.

In der letzten Phase wird nach fast vollständiger Ausscheidung des Pentothals die Anaesthesie nur noch durch die Kombination D-Moramid-Lachgas-Sauerstoff unterhalten. Am Ende des Eingriffes treten wenige Minuten nach Absetzen des Lachgases die Reflexe wieder auf. Die Rückkehr des Bewußtseins erfolgt schnell.

D-Moramid mit Lokalanaesthesie:

Dieses Analgeticum wurde von SABATHIE bei 665 Fällen zusätzlich zu der Lokalanaesthesie angewendet.

In Verbindung mit Lokalanaesthesie führt Palfium allein zu einem Desinteresse des Patienten gegenüber dem Operationsvorgang, wobei die oft notwendige aktive Teilnahme des Patienten erhalten bleibt und die Luftwege freibleiben. Es handelt sich dabei um kleine oder mittlere Eingriffe in der Stomatologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Augenheilkunde und in der plastischen Chirurgie.

Technik:

Prämedikation: 45 Minuten vor dem Eingriff gibt man eine einfache Prämedikation vom Typ Promethazin, Atropin. Der Patient wird eine Viertelstunde, bevor der Chirurg die Lokalanaesthesie beginnt, in den Operationssaal gebracht. Man installiert dann eine Infusion mit Glukoselösung und beginnt sofort mit der fraktionierten Injektion der verdünnten D-Moramidlösung.

Die fraktionierten Injektion von Palfium (0,5 mg pro Einzeldosis) erfolgen anfangs rasch nacheinander, später in größeren Zeitabständen. Je nach der erreichten Analgesie und Atemverlangsamung ist es möglich, die Anzahl der Injektionen vor der lokalen Infiltration zu bestimmen. Man injiziert durchschnittlich in diesen 15 Minuten 3–6 mg D-Moramid.

Man bitte den Patienten, auf „ein Kommando", z. B. ein vereinbartes Zeichen (Klopfen auf den Thorax) tief durchzuatmen.

So hat SABATHIE Dosen zwischen 4 und 10 mg für eine Operationszeit von ½ bis 1½ Stunden benötigt.

b) Organfunktionen unter Neuroleptanalgesie

1. Herz und Kreislaufwirkung

Nach Ansicht aller Autoren werden Herz und Kreislauf sehr wenig beeinflußt. Tierversuche und klinische Erfahrungen lassen mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die zirkulatorischen Regulationsmechanismen und die Leistungsfähigkeit des Myocards unbeeinflußt bleiben. Die Blutdruckamplitude bleibt auf ihrem Normalniveau: Blutdruck und Pulsqualität schwanken nur gering während des Eingriffes; die Pulsfrequenz sinkt meist etwas ab.

Die große Amplitude läßt auf eine geringe Beeinflussung des Herzschlagvolumens schließen (ALDER).

Bei Überdosierung von Phenoperidin oder D-Moramid stellt sich eine extreme Bradycardie ein.

Nach DE CASTRO wird der Venendruck unter Neuroleptanalgesie erhöht.

Eine Reihe von Kontrollen des arteriellen Blutdruckes der Retina und des Augeninnendruckes ist vor und nach der Operation durchgeführt worden. Im allgemeinen sieht man eine Erhöhung des Augeninnendruckes mit einer Verminderung des arteriellen Druckes der Retina.

Die konsultierten Ophthalmologen glauben, daß es sich hier um eine Erhöhung des Venendruckes handelt.

2. Leberfunktion

Die Thymolprobe, der Takata-Ara, alkalische Phosphatase und Transaminase haben keine Verschlechterung der Leberfunktion gezeigt (DE CASTRO).

3. Nierenfunktion

Die Diurese wird durch die Neuroleptanalgesie sehr gering beeinflußt. Der Blut-Harnstoff war am Ende des Eingriffes in 20% der Fälle vermehrt.

4. Blutuntersuchungen

Alkali-Reserve und Blut-pH:

Nach Untersuchungen von MUNDELEER und DE CASTRO hatten 25% der Fälle eine Acidose bei Ende der Anaesthesie. Davon war bei 20% die Acidose noch nach 24 Stunden nachweisbar. Diese Acidose war geringgradig und unterschritt niemals 45 Vol.% CO_2.

Glykämie

Sie war bei 75% der Fälle unmittelbar nach dem Eingriff vermehrt und in 50% der Fälle sogar noch 24 Stunden später nachweisbar. Diese Hyperglykämien waren teilweise auf die Perfusion mit Sorbitol und hypertonischer Glukoselösung zurückzuführen.

Serum-Ionogramm

Das Gesamteiweiß, Kalzium, Phosphor und Chlor zeigten praktisch keine Abweichungen von der Norm.

Der Natriumspiegel war in 10% der Fälle nach der Narkose vermindert, in 15% der Fälle noch nach 24 Stunden herabgesetzt.

Der Kalispiegel war in 20% der Fälle nach der Neuroleptanalgesie erhöht.

Blutungs- und Gerinnungszeit: Unverändert

5. Sekretion und Transpiration

Unter der gut geleiteten Neuroleptanalgesie sind vermehrte Sekretionen selten. Bei großen Dosen Phenoperidin oder seiner schnellen Injektion kann eine erhebliche Sekretionssteigerung erfolgen. In diesem Falle tritt auch übermäßiger Tränenfluß auf.

Die Haut bleibt, wenn die Neuroleptanalgesie in einer adäquaten Tiefe gehalten wird, trocken. Wenn die Neuroleptanalgesie im Verhältnis zur chirurgischen Stimulation zu oberflächlich ist, kann vermehrte Schweißabsonderung beobachtet werden.

c) Vorteile der Neuroleptanalgesie

Sie werden von allen Autoren übereinstimmend beschrieben:

1. Geringe Toxizität

Die zelluläre Toxizität ist im ganzen gesehen gering, dagegen können die Polarisierung und zelluläre Energieleistung oft verbessert werden (DE CASTRO).

Herz, Niere, Kreislauf werden sehr wenig beeinflußt. Die intestinale Peristaltik setzt sehr früh wieder ein (ALDER).

2. Große Sicherheitsbreite

Die narkotische Breite ist groß. Das Verhältnis der therapeutischen zur toxischen Dosis liegt bei ca. 1:20, bei Barbituraten etwa 1:2 bis 1:3.

3. Reversibilität

Die Wirkung der Analgetika mit ihrer starken Atemdepression kann jederzeit durch das Antidot N-Allyl-Normorphin (Nalorphin) aufgehoben werden. Versager des Antidots sind bisher nicht bekannt geworden.

4. Günstige Wirkung auf Herz und Kreislauf

Unter der Neuroleptanalgesie wird eine auffällige Stabilisierung des Kreislaufes beobachtet, wie sie z. B. bei der Barbiturat-Halothan-Narkose nicht immer gegeben ist.

5. Schockprophylaxe

Die Neuroleptanalgesie ergibt eine gute neurovegetative Blockade, so daß unerwünschte Streß-Einflüsse vermieden werden. Adäquate Gefäßfüllung ist gewährleistet.

6. Reflexdämpfung im Bereich der oberen Luftwege

Die endotracheale Intubation unter leichter Anaesthesie ist erleichtert.

7. Günstiger Verlauf der Post-Anaesthesieperiode

Relativ lange Schmerzfreiheit nach der Operation. Stabile postoperative Kreislaufverhältnisse.

d) Nachteile der Neuroleptanalgesie

1. Die Atemdepression

Die Analgetica Phenoperidin und Dextromoramid haben eine starke atemdepressorische Wirkung, die bei ausreichend therapeutischer Dosierung bis

zur Apnoe führen kann. Bei langdauernden chirurgischen Eingriffen, bei denen grundsätzlich intubiert und relaxiert wird, kann die Atmung leicht assistiert werden. Bei kurzdauernden Operationen wäre eine Beatmung über die Maske möglich, aber nicht ideal. Die Methode ist daher für kurzdauernde Eingriffe weniger geeignet.

2. Starke emetische Wirkung der Analgetica

Allein wären Phenoperidin oder D-Moramid wegen ihrer unerwünschten emetischen Wirkung kaum anwendbar. Ein Ausgleich erfolgt hier durch die Verabreichung von Haloperidol, das einen sehr starken antiemetischen Effekt aufweist.

3. Die extrapyramidalen Störungen, die bei sehr hoher Haloperidoldosierung auftreten können. Sie sind jedoch durch Prothipendyl und die gebräuchlichen Antiparkinsonmittel (z. B. Akineton) völlig reversibel.

4. Bei Verwendung von Relaxantien kann die ursächliche Deutung einer Apnoe und die Wahl der erforderlichen therapeutischen Maßnahmen schwierig sein.

5. Die häufig notwendige Verabreichung eines Antidots am Ende einer Operation ist nicht als ideal zu bezeichnen, weil die analgetische Wirkung dann gleichzeitig beendet wird.

e) Indikationen der Neuroleptanalgesie

Die Neuroleptanalgesie scheint bei folgenden Indikationen besonders geeignet zu sein:

1. Operationen, bei denen die Schmerzausschaltung das dominierende Element der benötigten Anaesthesie ist.
2. Wenn eine schnelle Rückkehr der Schutzreflexe – auch nach endotrachealer Intubation – erwünscht ist.
3. Unter Risikobedingungen jeder Art.
4. Bei Operationen, die eine aktive Mitarbeit des Patienten erfordern, z. B. Hörprüfungen bei Stapes-Operationen.

Für Kinder unter 6 Jahren und für Eingriffe, die nicht länger als 30 Minuten dauern, ist das Verfahren wenig geeignet. Hingegen vertragen auch Schock-Patienten und sehr alte Kranke bei vorsichtiger Dosierung diese Anaesthesie gut (KAPFERER).

SABATHIE hat die besten Ergebnisse mit der Neuroleptanalgesie in der
Orthopädie und Wiederherstellungschirurgie,
HNO-Heilkunde und der großen Stomatologie,
Chirurgie des Halses
und bei Eingriffen an den Hirnhäuten in der Neurochirurgie.

Die Neuroleptanalgesie hat sich gut bewährt in der:

Bauch- und Thoraxchirurgie,
Gynäkologie,
Ophtalmologie,
Neurochirurgie,
Urologie.

V. Eigene Erfahrungen an den Universitätskliniken Mainz

In der Zeit von August 1961 bis Juni 1962 wurden an den von uns anaesthesiologisch versorgten Kliniken insgesamt 200 Neuroleptanalgesien durchgeführt. Hierbei wurden zwei verschiedene Techniken praktiziert:

Technik I:

Neuroleptanalgesie in Kombination mit Lokalanaesthesie (Patient bleibt bei Bewußtsein).

Technik II:

Neuroleptanalgesie in Kombination mit Barbituraten, Lachgas und Relaxantien.

Während die Technik I vorwiegend bei Operationen im HNO-Fach verwendet wurde, bevorzugten wir die Technik II, aus naheliegenden Gründen, bei allgemein-chirurgischen Eingriffen.

Die Prämedikation bestand aus einer individuell dosierten Kombination von Pethidin und Atropin – in einigen Fällen auch mit Chlorpromazin. Die Zugabe von Chlorpromazin haben wir später wieder verlassen, da hierdurch eine unerwünschte und unkontrollierbare Potenzierung, vor allem der neuroleptischen Komponente, einzutreten scheint.

Allgemeine technische Vorbereitung:

1. Bereitstellung eines Narkoseapparates, mit dessen Hilfe eine künstliche Beatmung möglich ist.
2. Bereitstellung eines kompletten Intubationsbesteckes.
3. Zubereitung der Anaesthesiemittel:
   a) Haloperidol: 5 mg (= 1 ml) werden mit 4 ml Aqua destillata in einer 5 ml Rekordspritze verdünnt.
   b) D-Moramid (Jetrium, Palfium): 10 mg (= 2 ml) werden mit 19 ml Aqua dest. in einer 20 ml Rekordspritze verdünnt.
   c) Nalorphin bzw. Lorfan werden bereitgestellt.

Technik I:

Anlegen einer intravenösen Infusion mit 5%iger Glukose. Injektion von 2 mg Haloperidol (= 2 ml der Verdünnungen). Nach ca. 3–5 Min. fraktionierte Injek-

tionen von D-Moramid in Einzeldosen zu ½–1 mg (= 1–2 ml der Verdünnung) in Abständen von 1–2 Min., bis zu einer Gesamtdosis von 3–10 mg. Beobachtung von Kreislauf und Atmung. Nach etwa 15 Min. typische lokale Infiltrations- oder Leitungsanaesthesie des Operationsfeldes. Beginn der Operation.

Technik II:

Zunächst wird wie bei Technik I vorgegangen. Nach Eintritt der Analgesie wird die Einschlafdosis (= 0,1–0,2 g) eines kurzwirkenden Barbiturates gegeben. Nachdem der Patient eingeschlafen ist, werden 1 mg pro kg Körpergewicht Succinylcholin injiziert und anschließend endotracheal intubiert und künstlich beatmet. Die Anaesthesie wird mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch von 2:1 pro Min. bei halbgeschlossenem Kreislaufsystem unterhalten. Je nach Bedarf wird zur Vertiefung der Analgesie D-Moramid in den üblichen Einzeldosen von ½–1 mg nachinjiziert oder die Muskelentspannung mit Succinylcholin bzw. Methylcurarin herbeigeführt. Ganz selten nur mußten wir von der Möglichkeit Gebrauch machen, zusätzlich 0,5–1 ml Halothan zu verabreichen oder eine kleine Barbituratdosis nachzuspritzen.

Die klinischen Anzeichen einer zu oberflächlichen Anaesthesie sind: Tachycardie und Blutdruckanstieg, Bewegung von Händen und Füßen, starke Transpiration.

Es muß dann 1–2 mg D-Moramid intravenös zugegeben werden. Eine Überdosierung von D-Moramid oder Phenoperidin erkennt man an einer erheblichen Bradycardie mit Blutdruckabfall und wenig gefülltem Puls. Diese Symptome lassen sich durch Atropin und eventuell Macrodex gut beherrschen.

10–20 Min. vor Ende des Eingriffes werden keine D-Moramid-Injektionen mehr durchgeführt.

In der letzten Phase wird die Anaesthesie nur durch Lachgas-Sauerstoff unterhalten und während der letzten Minuten wird reiner Sauerstoff gegeben. Liegen Apnoe oder Bradypnoe vor, dann injizieren wir N-Allyl-Normorphin (Nalorphin) 3–6 mg. Allerdings hebt man damit auch die analgetische Wirkung des D-Moramid auf.

Die Extubation erfolgt trotz der sehr geringen Schlaftiefe immer sehr gut und ohne Laryngospasmus. Ebenso werden der Guedel'sche Rachentubus, die Instrumente der pharyngealen Exploration und Absaugung viel besser vertragen. Die Patienten sind sofort nach der Extubation ansprechbar, ruhig und schmerzfrei. Die Kreislaufstabilität ist bei richtiger Dosierung gewährleistet. Blutdruck- und Pulsschwankungen sind während des Eingriffes gering. Bei 2 Fällen haben wir eine extreme Bradycardie mit Blutdruckabfall beobachtet.

3 Patienten zeigten am Operationsende eine starke Bradypnoe. Nur bei diesen 3 Patienten haben wir das Antidot, N-Allyl-Normorphin, verwenden müssen.

4–8 mg N-Allyl-Normorphin intravenös bewirken innerhalb ½ bis 1 Minute Rückkehr der Spontanatmung, wenn die Ursache der Atemdepression im D-Moramid zu suchen war.

Das postoperative Erbrechen und die Nausea sind sehr viel seltener als bei allen anderen Narkoseverfahren.

Die Verabreichung von Haloperidol, welches in einer Dosierung von 2–5 mg entweder in der Prämedikation oder bei der Narkoseeinleitung unmittelbar vor D-Moramid intravenös gegeben worden ist, konnte das Problem des postoperativen Erbrechens eindrucksvoll lösen.

Nur bei einem Patienten beobachteten wir postoperative extrapyramidale Störungen von kurzer Dauer.

Das excitomotorische Syndrom ist weitgehend reversibel, wenn man Dominal oder kleine Barbituratdosen injiziert. Mit der Diurese und dem Wiedereinsetzen der Darmperistaltik erleben wir keine Schwierigkeiten.

Manche Patienten zeigen am ersten Operationstag eine Störung der Miktion und müssen katheterisiert werden.

Der Bedarf an postoperativen Analgetica war bei uns etwas herabgesetzt. Wenn man gezwungen ist, schon bald nach der Operation wieder ein Analgeticum zu geben, muß man an die Möglichkeit einer Atemdepression denken, besonders dann, wenn größere Dosen von D-Moramid verwendet worden sind. Wir geben daher, wie KAPFERER, zuerst immer Cibalgin oder ähnliche Präparate als Suppositorien und erst nach 4–6 Stunden ein Mo-Derivat.

VI. Abschließende Beurteilung

Insgesamt betrachten wir die Neuroleptanalgesie als eine wertvolle Ergänzung unserer Auswahl von Anaesthesieverfahren.

Die überaus starke analgetische Wirkung des D-Moramids oder Phenoperidins bringt praktisch die Möglichkeit einer isolierten Handhabung der Analgesie. Haloperidol beseitigt einige unerwünschte Nebenwirkungen. Damit wird die Narkose besser steuerbar. Das Operationsrisiko wird vermindert, die Narkose wird sicherer.

Das schnelle Erwachen ohne Nausea oder Erbrechen ist für den Kranken und die Pflege eine wesentliche Erleichterung. Infolge der ausgezeichneten Analgesie während der Operation sowie durch die ausgesprochene „Potenzierung" der Narkotica (insbesondere der Barbiturate und des Stickoxyduls) wird die Verwendung der Narkotica erst ökonomisch auf ihre eigentliche Wirkung beschränkt.

Die Verwendung von D-Moramid oder Phenoperidin rehabilitiert das Stickoxydul: Sie gestattet, dieses Gas zusammen mit einem erheblichen Sauerstoffanteil (50% Sauerstoff, 50% Lachgas) zu geben. Die Verträglichkeit des endotrachealen Tubus wird deutlich verbessert. Obwohl der Patient am Ende der Operation fast wach ist, toleriert er den Tubus und läßt sich ohne Glottiskrampf extubieren. Trotzdem kann er sofort nach der Extubation abhusten.

Die Neuroleptanalgesie bietet uns speziell folgende Vorteile: Minimale Beeinflussung der Herz- und Kreislauffunktion, geringe toxische Wirkungen, angenehme postoperative Phase, Verhütung des Singultus bei Bauchoperationen.

Ohne Zweifel erfordert indes auch die Neuroleptanalgesie eine ausreichende Übung. Sie wird in den Händen eines Ungeübten leicht zu unbeabsichtigten Gefahren und Nebenwirkungen führen:

D-Moramid und Phenoperidin führen selbst bei niedriger Dosierung in der ersten Phase ihrer Wirkung zu einer schnellen und intensiven Depression des Atemzentrums bis hin zur Apnoe. Diese läßt sich jedoch heute leicht vom Anaesthesisten mittels künstlicher Beatmung (Narkoseapparat) überbrücken, wie wir es ja schon von der Curarisierung her gewohnt sind.

Die zentrale Atemlähmung läßt sich außerdem jederzeit mit N-Allyl-normorphin beheben; wir müssen jedoch hierbei eine gleichzeitige Verminderung der Analgesie in Kauf nehmen. Barbiturate und Neuroleptica „potenzieren" die atemdepressorische Wirkung von D-Moramid und Phenoperidin.

Die starke Atemdepression bei der tiefen Analgesie bringt Probleme der künstlichen Beatmung und schließt die Anwendung ohne Intubation aus.

Bei Überdosierung der Analgetica stellt sich eine extreme Bradycardie mit Kreislaufkollaps ein. Bei Überdosierung der Neuroleptica (Haloperidol) können extrapyramidale Störungen, eventuell erst am anderen Tag, auftreten. Sie kommen meist erst bei Dosen von weit über 5 mg vor und spielen bei Dosen unter 2½ mg praktisch keine Rolle.

Als Indikation für die Neuroleptanalgesie gelten:

Ausgedehnte abdominale oder thorakale Eingriffe, besonders bei Patienten mit verminderten Leistungsreserven des Herzens; langdauernde Operationen, fixierte Hypertonie, fortgeschrittene Arteriosklerose, hals-, nasen-, ohrenärztliche und neurochirurgische Eingriffe. Weniger geeignet ist die Methode für Kinder unter 6 Jahren, für Patienten mit spastischen chronischen Bronchitiden und für ambulante Eingriffe.

VII. Zusammenfassung

Nach Auswertungen der zahlreichen klinischen Arbeiten, der Literatur und eigenen Beobachtungen stellt die Neuroleptanalgesie eine Bereicherung der uns zur Verfügung stehenden Narkosearten dar.

Das Prinzip der Neuroleptanalgesie kommt dem Idealbild, die vier wichtigsten Komponenten einer Narkose (nämlich Analgesie, Schlaf, Relaxation und vegetative Dämpfung) getrennt steuern zu können, nahe: Während der Neuroleptanalgesie wird das Bewußtsein durch Lachgas-Sauerstoff und, wenn notwendig, durch kleine Barbituratdosen ausgeschaltet. Die Analgesie wird durch D-Moramid oder Phenoperidin, die Muskelerschlaffung mit Relaxantien und die neurovegetative Dämpfung durch Neuroleptica (Haloperidol) erzielt.

Die Beurteilung der verschiedenen neuartigen Methoden der Neuroleptanalgesie ist durch die notwendige Umstellung der gewohnten Anschauungen und Begriffe erschwert.

Es wurde deshalb versucht, durch eine Darstellung der Grundlagen, der Ansichten und Erfahrungen verschiedener Autoren Vor- und Nachteile der Neuroleptanalgesie sowie ihre besonderen Indikationen gegeneinander abzuwägen.

Es bleibt abzuwarten, ob sich dieses neue Verfahren durchsetzen wird, ob seine Vorteile (getrennte Steuerbarkeit der Einzelkomponenten der Anaesthesie) weiter ausgebaut und seine Nachteile (vor allem zentrale Depression der Atmung) verringert werden können.

Insgesamt wird die Neuroleptanalgesie bei bestimmten Operationen, besonders in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (z. B. Stapesplastik) und der Neurochirurgie, als Fortschritt angesehen, weil die Narkose in den Händen des Erfahrenen leichter und ungefährlicher ist und spezielle Untersuchungen am ansprechbaren, jedoch analgetischen Patienten erlaubt.

VIII. Literaturverzeichnis

Alder, A.: Erfahrungen mit Neuroleptanalgesie. Anaesthesist **11**, 321 (1961)

Bergmann, H.: Zur Neuroleptanalgesie mit Phenoperidin und Haloperidol. Anaesthesist **11**, 109–112 (1962)

Brown, A. S.: Die Neuroleptanalgesie mit Haloperidol und Phenoperidin als neues Narkoseverfahren für neurochirurgische Eingriffe. Anaesthesist **11**, 22–25 (1962)

du Cailar, J., M. Vernette, J. Herail, J. Rioux: A propos du pyrrolamidol. Place actuelle de l'analgésie dans le complexe dit anesthésie générale. Anesthésie et analgésie **14**, 141–157 (1959)

Creysse, J., R. Deleuze et M. Lecordie: Interêt du palfium au cour des periodes per- et post-operatoires. Lyon chirurgical **56**, Nr. 4 (1960)

De Castro, J. und P. Mundeleer: La neuroleptanalgésie, nouvelle technique d'anesthésie intraveneuse non barbiturique. X. Congress Franç. d'Anesthésiologie, Lyon, Juli 1959

De Castro, J.: Anesthésie sans barbituriques. Anesthésie et Analgésie **16**, 1022–1050 (1959)

De Castro, J. und P. Mundeleer: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesist **11**, 22 (1962)

Deligné, P.: Interêt du pyrrolamidol en anesthésiologie. Montpellier médical **55**, 389–396 (1959)

Frey, R., W. Hügin und O. Mayrhofer: Lehrbuch der Anaesthesiologie; 438 Berlin, Göttingen, Heidelberg; Springer-Verlag 1955.

Guérin, J.: Contribution a l'étude clinique de l'emploi du R 875 ou Dextromoramide en anesthésiologie: Thèse Bordeaux 1961

Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, **443** u. **903,** Leipzig, Georg Thieme Verlag (1960)

Huguenard, P.: Narcose, ataralgésie, Cocktail lytique. Définitions respectives. Anesthésie et analgésie **16,** 110–115 (1959)

Janssen, P.: Zur Chemie morphinartiger Körper. Anaesthesist **11,** 7 (1962)

Kapferer, J. M.: Dextromoramid und Haloperidol als Hilfsmittel für die Allgemeinnarkose. Anaesthesist **10,** 101 (1961)

Kapferer, J. M.: Prinzipielle und praktische Überlegungen zur „Neuroleptanalgesie" Anaesthesist **11,** 25–28 (1962)

Killian, H. und H. Weese: Die Narkose. Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1954)

Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1958)

Macintosh, R.: Grundlagen der Allgemeinnarkose **2–8** Berlin, Verlag Volk und Gesundheit 1960

Nilsson, E.: Erfahrungen mit der Neurolepanalgesie. Anaesthesist **11,** 7–20 (1962)

Sabathie, M. und A. Dantec: Association du palfium à l'anesthésie générale et à l'anesthésie locale. Anesthésie et Analgésie **17,** 186–197 (1960)

Sabathie, M., A. Dantec und M. Gastex: Emploi du Palfium au cours de 1600 anesthésies. Anesthésie et Analgésie **17,** 434–456 (1960)

Sabathie, M.: Drei Jahre Verwendung von Dextromoramid in der Anaesthesiologie. Anaesthesist **11,** 20–22 (1962)

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Rudolf Frey für die Überlassung des Themas und die bei der Bearbeitung gewährte Unterstützung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. H. Kreuscher für seine wertvollen Ratschläge und die Durchsicht der Arbeit, sowie Frau Dr. Deichl und der Firma Laboratoria Pharmaceutica Dr. Constant Janssen GmbH. für ihre Hilfsbereitschaft danken.

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tab. 1: Pharmakologische Profile verschiedener morphinartiger Körper.

Tab. 2: Die analgetische Wirksamkeit einer Reihe von Pethidin-Derivaten.

Abb. 1: Zeit-Wirkungs-Kurven von Morphin, Pethidin (Meperidin) und Phenoperidin.

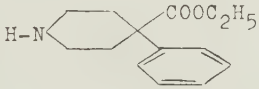
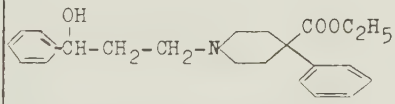
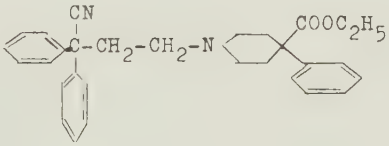
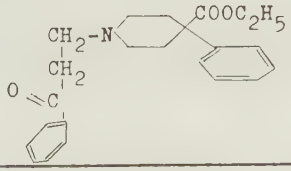
Abb. 2: Narkoseprotokoll über eine Stapesplastik.

Abb. 3: Narkoseprotokoll über eine Probelaparatomie.

Abb. 4: Narkoseprotokoll über eine Nephrektomie.

	Morphin	Pethidin	Phenoperidin (R 1406)	Palfium (R 875)	Pirinitramid (R 3365)	Reasec (R 1132)
Analgesie	++	+	+++	+++	++(+)	0
Atemdepression	++	+	+++	++	+ (i. v. 50 mg)	0
Schnell/Langsam	L	± S	S S S	S S	S	L L
Intensität	++	+ (+)	+++	++	++	+++
Kurz/Lang	L	K	K K	L	L	L L L
Orale Wirksamkeit	±	±	?	+++	++	+++
Hustenreizstillung	++	+	+++	+++	++	+++
Sedation / Hypnotischer Effekt	++	+	++	0	(+)	(+)
Euphorie	++	++	+++	++	+ (hohe Dosen)	0
Morphinblocker	++	++	+++	+++	+	+++
Histaminfreisetzung	+	++	0	0	?	0
Obstipation	++	+	0	0	±	++++

Tab. 1 Pharmakologische Profile verschiedener morphinartiger Körper (nach JANSSEN)

Name	Formel	Analgetische Wirksamkeit
Norpethidin		0
Pethidin		+ +
Phenoperidin (R 1406)		+++++
Diphenoxylat (Reasec,R 1132)		0
R 951		+++++(+

Tab. 2 Die analgetische Wirksamkeit einer Reihe von Pethidin-Derivaten

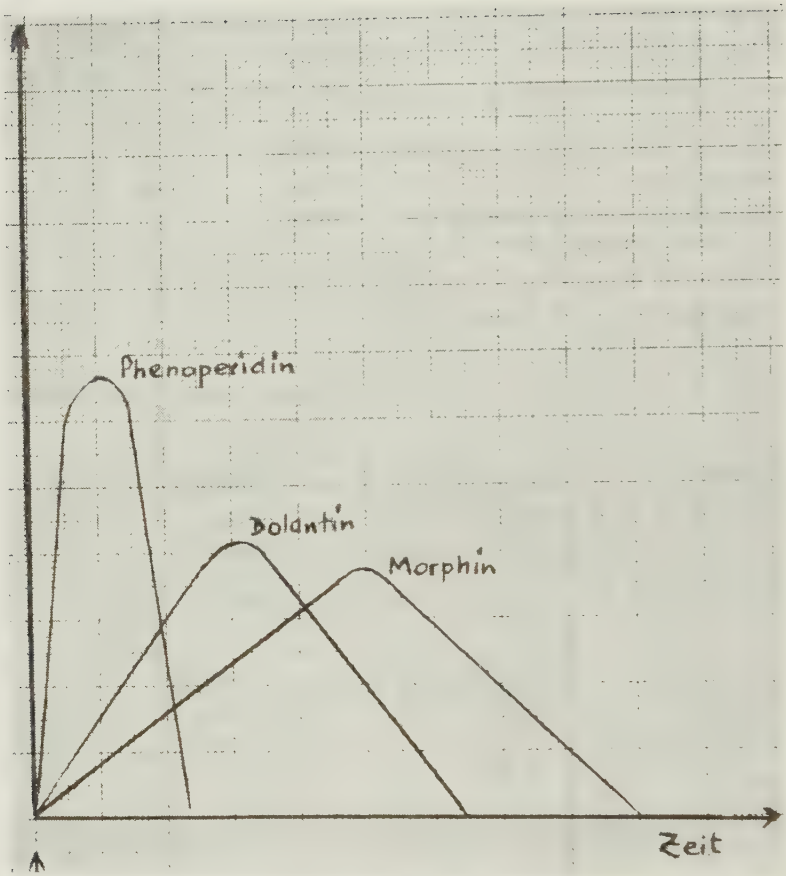


Abb. 1 Zeit-Wirkungs-Kurve von Phenoperidin, Pethidin und Morphin nach JANSSEN

Pat. W., D., ♀, 62 Jahre

Diagnose: Otosklerose

Prämedikation: Dolantin 100 mg
Atropin 0,5 mg

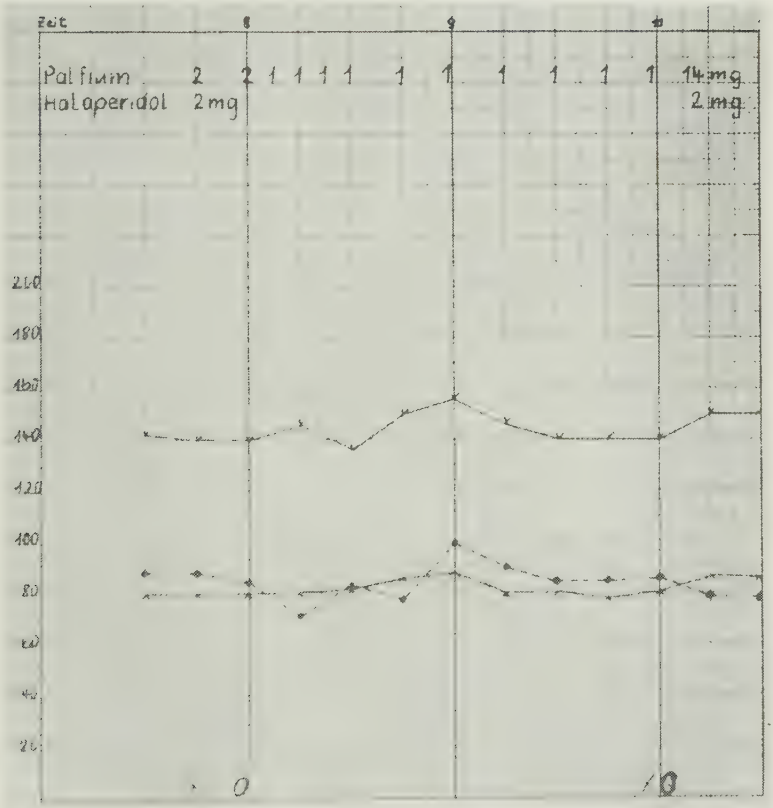


Abb. 2 Narkoseprotokoll bei Stapesplastik

Pat. V., M., ♀, 62 Jahre

Diagnose: Coecum Ca

Prämedikation: Atropin 0,25 mg
Dolantin 75 mg

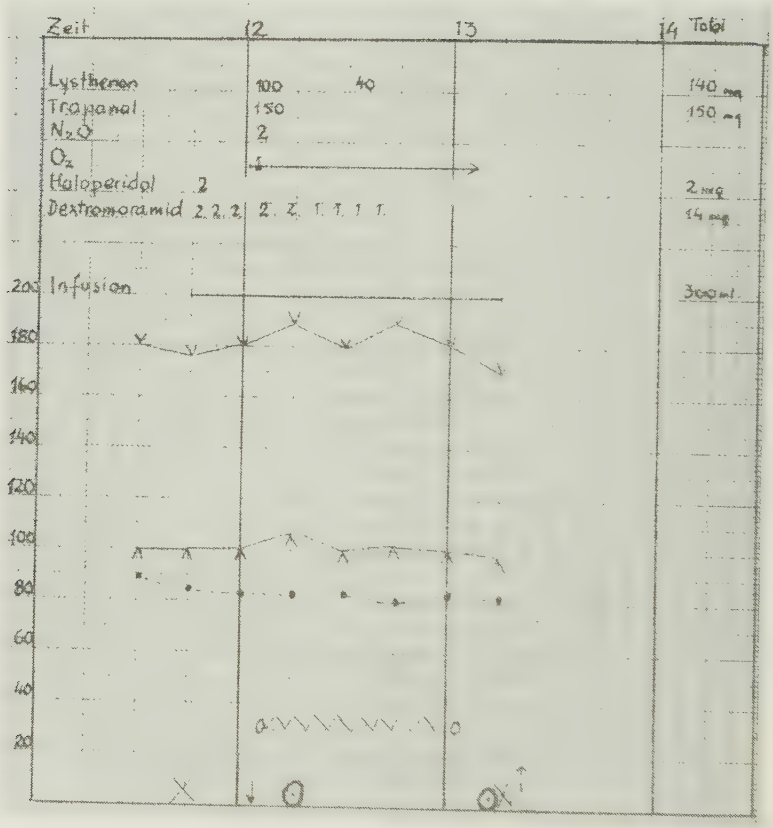


Abb. 3 Narkoseprotokoll bei Probelaparatomie

Pat. S., A., ♂, 44 Jahre

Diagnose: Nieren TBC li.

Prämedikation: Atropin 0,25 mg
Dolantin 100 mg

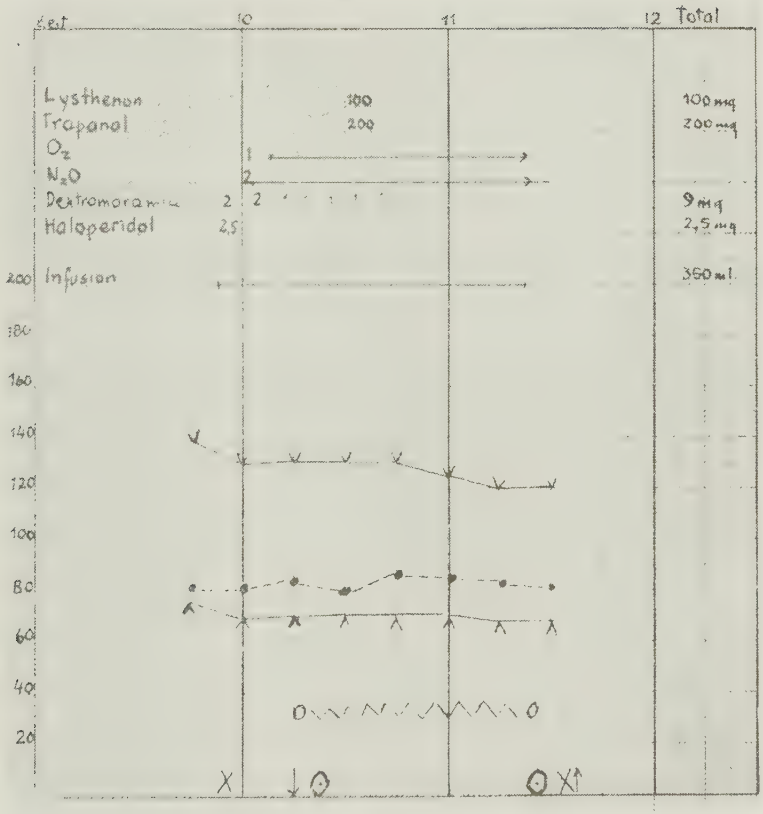


Abb. 4 Narkoseprotokoll bei Nephrektomie

X. Lebenslauf

Am 3. September 1927 wurde ich als Sohn des Beamten Hassan Madjidi und seiner Ehefrau Malmal in Sari/Iran geboren.

In den Jahren 1934–1940 besuchte ich eine Elementarschule in Teheran, dann von 1941–1949 das Gymnasium, das ich mit der Reifeprüfung und dem naturwissenschaftlichen Certificat abschloß.

Im Jahre 1950 kam ich nach Paris und begann im Wintersemester 1950/51 das Studium der Medizin an der Sorbonne-Universität. Ich studierte dort 7 Semester. Ende 1954 ging ich nach Deutschland mit dem Ziel, mein Medizinstudium abzuschließen und mich hier fortzubilden. Darauf absolvierte ich die klinischen Semester an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und legte hier im Juni 1959 das medizinische Staatsexamen ab.

Ab 1. Mai 1959 bis 31. Januar 1960 war ich an der chirurgischen Abteilung des St. Vincenz-Hospitals, danach 18 Monate an den Universitätskliniken Mainz als Pflichtassistent beschäftigt.

Seit Juni 1961 bin ich bei Herrn Prof. Dr. R. Frey im Institut für Anaesthesiologie tätig.

Es ist mein Ziel, Facharzt für Anaesthesiologie zu werden.